



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Rinofaringitis infantiles

V. Couloigner
T. Van Den Abbeele

Resumen. – La rinofaringitis designa una inflamación moderada de las vías respiratorias superiores de origen infeccioso. Sus signos habituales son obstrucción nasal, rinorrea, estornudos, dolor faríngeo y tos. Los autores anglosajones hablan de catarro (common cold) o de infección de vías respiratorias altas para describir una inflamación de las vías respiratorias superiores, y de adenoiditis crónica (chronic adenoiditis) para designar una infección crónica de las vegetaciones adenoides que produce rinorrea febril recidivante u obstrucción de las vías respiratorias altas. Las rinofaringitis agudas no complicadas son de origen vírico. Habitualmente su evolución espontánea es rápida y sin complicaciones. Por tanto, no hay que obtener muestras bacteriológicas ni hacer un tratamiento antibiótico sistemático. Como tratamiento de primera línea, sólo precisan analgésicos y antipiréticos asociados a lavados de las fosas nasales con suero salino isotónico o hipertónico. Las complicaciones de las rinofaringitis son infecciosas –representadas esencialmente por las otitis y las sinusitis– y respiratorias obstructivas. El carácter a menudo repetitivo de las rinofaringitis a partir de los 6 meses de edad refleja un proceso fisiológico de maduración del sistema inmunitario. Cuando existen rinofaringitis frecuentes e invalidantes, los principales factores de riesgo que se deben buscar, y de ser posible erradicar, son el tabaquismo pasivo y los contactos con una población infantil. La adenoidectomía ya no está indicada si no existen complicaciones. Se están realizando investigaciones clínicas y experimentales sobre el desarrollo de fármacos antivíricos eficaces para la prevención y el tratamiento de las rinofaringitis.

© 2004 Elsevier SAS, París. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Rinofaringitis; Niño; Inmunidad; Guardería infantil; Antivíricos; Antibióticos; Adenoidectomía

Epidemiología de las rinofaringitis

Las rinofaringitis constituyen un problema de salud pública, dada la frecuencia de las consultas médicas y de las recetas, los días de absentismo escolar o laboral y, por último, los costes que esta enfermedad implica^[128].

Se trata de la primera enfermedad infecciosa de los niños y el primer motivo de consulta en pediatría. En el caso concreto de Francia, se calcula que la incidencia anual de rinofaringitis en niños menores de 7 años es de 5 millones^[17]. Una encuesta realizada por el CREDOC (centro de investigaciones para el estudio y la observación de las condiciones de vida) ha demostrado que el 20% de los niños de 6 meses a 6 años sufren una rinitis o una rinofaringitis por trimestre^[38]. Antes del año de edad, dicha proporción es del 40%. Después de los 6 años, sólo llega al

8%. El número medio anual de rinofaringitis en los niños pequeños oscila entre 6 y 8^[7, 98, 99]. En Estados Unidos, la cifra de absentismo escolar anual por rinofaringitis alcanza los 22 millones de días^[67].

La incidencia de rinofaringitis varía según la estación del año. En las regiones templadas del hemisferio norte, las infecciones respiratorias aumentan a partir del otoño, siguen siendo frecuentes durante todo el invierno y disminuyen de nuevo en primavera^[67]. En los primeros años de vida, los niños parecen tener más infecciones respiratorias que las niñas, mientras que esta relación se invierte en edades más avanzadas^[97]. Los factores genéticos podrían afectar a la susceptibilidad individual frente a estas infecciones, aunque todavía hay que determinar los mecanismos implicados^[67].

Agentes infecciosos causales

VIRUS

■ Naturaleza de los virus implicados

Las rinofaringitis agudas no complicadas tienen origen vírico^[67]. Más de 200 virus pueden causar una

V. Couloigner (Praticien hospitalier)
Adresse e-mail: vincent.couloigner@rdb.ap-hop-paris.fr
T. Van Den Abbeele (Chef de service)
Service d'otorhinolaryngologie pédiatrique du professeur T. Van Den Abbeele, Hôpital Robert Debré, université Paris 7, faculté Xavier Bichat, 48, boulevard Sérurier, 75935 Paris cedex 19, France.

Cuadro I. – Virus causantes de rinofaringitis (según Heikkinen, 2003)

Virus	Porcentaje anual de casos
Rinovirus	30-50
Coronavirus	10-15
Virus de la gripe	5-15
Virus sincitial respiratorio	5
Virus parainfluenza	5
Adenovirus	<5
Enterovirus	<5
Metaneumovirus	desconocido
Desconocidos	20-30

rinofaringitis [19, 152, 153]. La proporción de los distintos virus depende de varios factores, como la edad, la estación y los métodos empleados para la detección de los virus (Cuadro I) [67]. Los rinovirus son los implicados con mayor frecuencia: producen el 30-50% de todas las enfermedades respiratorias [89, 98]. Durante el otoño, hasta el 80% de las infecciones respiratorias altas puede deberse a rinovirus [7]. El resultado de un estudio longitudinal ha demostrado que a los 6 meses de edad, más del 20% de los niños ha tenido una infección por rinovirus, confirmada por las pruebas de laboratorio, y que a los 2 años de edad esta cifra pasa al 80-90% [14]. Se han identificado más de 100 serotipos diferentes de rinovirus, con prevalencias que varían según las regiones y a lo largo del tiempo.

En los adultos, el coronavirus causa el 7-18% de las rinofaringitis [67]. Los virus parainfluenza, el virus respiratorio sincitial (VRS) y los enterovirus y adenovirus producen un escaso porcentaje de rinofaringitis [67], y pueden originar síntomas asociados evocadores [67]. El virus influenza, o virus de la gripe, produce cuadros de gravedad variable, algunos de los cuales se asemejan a la rinofaringitis. Dos virus o más se encuentran en el 5% de las rinofaringitis [36]. Una cuarta parte de las rinofaringitis tienen origen desconocido [89, 98], quizá porque no se emplean técnicas óptimas de recogida, transporte y análisis de las muestras, pero también porque aún se deben descubrir determinados virus que provocan rinofaringitis, como sugiere el reciente descubrimiento de un virus tal vez causante de rinofaringitis: el metaneumovirus humano [67]. Todavía no se conocen bien los cuadros clínicos producidos por este virus. Los resultados de los estudios serológicos indican que en Holanda, a los 5 años de edad, casi todos los niños han sido infectados por el metaneumovirus humano [144], un virus de distribución mundial [107, 112].

■ Fisiopatología de las infecciones víricas respiratorias altas

La contagiosidad del conjunto de los virus respiratorios es grande, en particular en el caso de los rinovirus, el VRS y el virus de la gripe. La contaminación se produce por contacto manual con secreciones contaminadas o por vía aérea, debido a la presencia de partículas contaminadas en suspensión en el aire [67]. El modo preferente de contaminación depende del tipo de virus. Así, el rinovirus se transmite sobre todo por contaminación manual, mientras que los virus de la gripe probablemente lo hacen por vía aérea [67].

La patogenia de la rinofaringitis vírica depende del virus causal. El lugar principal de replicación de los rinovirus es la rinofaringe [157], mientras que el de los virus de la gripe es el árbol traqueobronquial [104]. La mayor parte de los conocimientos sobre la etiopatogenia de las rinofaringitis víricas se ha obtenido en estudios realizados en voluntarios

sanos contaminados por rinovirus [29, 49, 157]. La infección por rinovirus comienza por el depósito de los virus en la mucosa nasal anterior o en el ojo, desde donde llegan a las fosas nasales a través del conducto nasolagrimal. Entonces el virus es transportado hacia la rinofaringe por el sistema mucociliar (véase el párrafo sobre el sistema inmunitario). En la zona de las vegetaciones adenoides, el virus penetra en las células epiteliales tras unirse a receptores específicos presentes en dichas células. Alrededor del 90% de los serotipos de rinovirus utilizan la molécula de adhesión intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule 1*, ICAM-1) como receptor [58, 158]. Una vez que ha entrado en la célula, el virus comienza a replicarse con rapidez. En las infecciones experimentales por rinovirus, los síntomas aparecen a partir de las 10-12 horas siguientes a la inoculación nasal, en comparación con los 1-7 días en el caso de los virus de la gripe [67]. Las dosis infectantes de rinovirus son bajas, y el 95% de las personas que carecen de anticuerpos contra el serotipo de rinovirus inoculado resulta infectado. Sin embargo, por razones aún desconocidas, la infección sólo se hace sintomática en el 75% de los casos. La presencia en las secreciones de rinovirus inoculados por vía nasal es máxima en el segundo día, y después disminuye rápidamente, aunque se pueden detectar cantidades pequeñas de rinovirus hasta en las 3 semanas siguientes al inicio de la infección [50, 157]. La infección vírica de la mucosa nasal produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular que causa obstrucción nasal y rinorrea. La estimulación colinérgica incrementa las secreciones mucosas glandulares y causa estornudos. Aún no se conocen bien mecanismos detallados por los que las infecciones víricas provocan estas modificaciones de la mucosa. Existen diferencias entre los virus en el grado de destrucción epitelial. Mientras que el virus de la gripe y los adenovirus producen lesiones extensas de la mucosa respiratoria, no se ha detectado ninguna modificación histológica en las biopsias nasales de las personas infectadas por rinovirus [67]. La ausencia de lesiones epiteliales en las rinofaringitis por rinovirus indica que los síntomas causados por este virus se relacionan sobre todo con la respuesta inflamatoria del huésped. De ahí que se estén realizando múltiples investigaciones sobre el papel de los mediadores inflamatorios en la patogenia de las rinofaringitis. Varios mediadores, como las cininas, los leucotrienos, la histamina, las interleucinas 1, 6 y 8, el TNF (*tumor necrosis factor*) y el RANTES (*regulated by activation of normal T-cell expressed and secreted*) aumentan en las secreciones nasales de pacientes con rinofaringitis (Heikkinen y Jarvinen, 2003). Las concentraciones de interleucinas 6 y 8 se correlacionan con la gravedad de los síntomas [139, 159]. La eotaxina, un mediador de la inflamación de la familia de las quimiocinas, también desempeñaría una función en la inflamación de la mucosa respiratoria relacionada con las infecciones por rinovirus. Este efecto se produciría a través del reclutamiento y la activación de los polimorfonucleares eosinófilos por parte de la eotaxina [73].

Puede que se produzcan reinfecciones por un mismo virus respiratorio a lo largo de la vida, si bien su sintomatología se atenúa con la edad y con el número de reinfecciones. Esto se relaciona con:

- la inmunización incompleta y de duración relativamente corta inducida por los virus respiratorios, cualquiera que sea la edad de los pacientes [27]. En los niños pequeños, las reinfecciones son tanto más frecuentes cuanto más inmaduro sea el sistema inmunitario;
- la posibilidad de reinfecciones por virus de serotipos diferentes.

■ Técnicas de diagnóstico de la infección vírica

El diagnóstico de la causa vírica, que en la práctica no se realiza debido a su coste, su complicación y su inutilidad desde el punto de vista terapéutico, se basa en los cultivos víricos, las pruebas serológicas en la búsqueda de anticuerpos séricos antivíricos o en la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) para buscar ácido desoxirribonucleico (ADN) vírico [67]. El cultivo vírico es la técnica de referencia, aunque resulta lento. Se puede acelerar mediante la coloración de los cultivos con peroxidasa en presencia de un anticuerpo antivírico monoclonal: entonces quizá se obtenga el resultado en 48 horas [151]. El resultado de la serología vírica se considera positivo cuando aparecen inmunoglobulinas (Ig) M específicas y aumentan las concentraciones séricas de anticuerpos en dos muestras obtenidas con varias semanas de diferencia. En el caso de los rinovirus, el diagnóstico serológico se ha vuelto difícil debido a la existencia de muchos serotipos de este virus. La PCR plantea el problema de su gran sensibilidad y los consiguientes resultados falsamente positivos. Por otra parte, una PCR positiva no refleja de forma necesaria una infección en curso, ya que el material genómico vírico puede persistir mucho tiempo después de la resolución de los síntomas.

BACTERIAS

Las rinofaringitis agudas infantiles no complicadas no son bacterianas, sino víricas. Dada la inmadurez del sistema inmunitario de los niños pequeños, resulta bastante frecuente que sean portadores de ciertas bacterias en la rinofaringe. De este modo, los porcentajes de niños con buena salud cuya rinofaringe se halla colonizada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* son respectivamente del 19-26,7%, del 13-18,7% y del 28,3-36% [22, 72]. El estado de portador de bacterias en la rinofaringe no es sinónimo de rinofaringitis bacteriana. Por el contrario, favorece las complicaciones bacterianas otológicas y sinusales debidas a estos mismos gérmenes.

En resumen, en la rinofaringitis aguda infantil no complicada:

- la obtención de muestras bacteriológicas de las secreciones rinofaríngeas carece de interés;
- el tratamiento antibiótico de primera intención es inútil y puede que incluso perjudicial, debido al riesgo de selección de gérmenes resistentes.

Cuadro clínico de una rinofaringitis aguda no complicada [85, 90, 101, 118]

La rinofaringitis aguda infantil suele aparecer entre los 5 meses y los 8 años. Desde el punto de vista clínico se manifiesta por rinorrea, obstrucción nasal, dolores faríngeos, fiebre de grado variable, tos y estornudos [19, 153]. Estos signos, en especial la fiebre, no son constantes. El estado general se conserva si no existen complicaciones. La exploración clínica muestra una inflamación faríngea y rinorrea anterior o posterior, que puede ser seromucosa (forma catarral) o purulenta. Es habitual que los tímpanos se encuentren discretamente congestivos, sin que se trate de una otitis media aguda. La existencia de fiebre, incluso elevada, y el carácter purulento de la rinorrea no constituyen sinónimos de infección bacteriana [39, 119, 138]. Ante

una rinorrea purulenta unilateral se debe buscar un cuerpo extraño nasal. Si no se producen complicaciones, la obtención de muestras de las secreciones nasales para hacer estudios bacteriológicos y los exámenes virológicos resultan inútiles.

Rinofaringitis recidivantes

De forma arbitraria, se considera que las faringitis son recidivantes cuando se producen al menos seis episodios al año [128].

RINOFARINGITIS RECIDIVANTES Y MADURACIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO

Las rinofaringitis recidivantes suelen ser la manifestación de un proceso fisiológico de maduración del sistema inmunitario y no el reflejo de un estado patológico.

■ Mecanismos de defensa de las vías respiratorias

Las vías respiratorias disponen de varios mecanismos de defensa contra la infección. El sistema mucociliar, el revestimiento epitelial y la flora bacteriana saprofita forman la primera línea de defensa. La segunda línea está constituida por el sistema inmunitario.

Aclaramiento mucociliar

Parte de las células del revestimiento epitelial de tipo respiratorio disponen de cilios vibrátiles con movimientos permanentes. El movimiento ciliar se propaga de cilio en cilio: se dice que es metácrono. Los cilios están bañados por una capa de moco compuesta por dos estratos: el profundo está formado por una fase fluida, o fase «sol», y el superficial por una fase más espesa, o fase «gel». Las partículas y los gérmenes inspirados quedan aprisionados en el moco. El movimiento ciliar transporta este moco cargado de partículas o gérmenes hacia la confluencia aerodigestiva, donde es deglutido. En las vías respiratorias superiores, el aclaramiento mucociliar se dirige desde la cavidad nasal hacia la orofaringe. Las discinesias ciliares primarias causan un defecto de la depuración mucociliar. Se manifiestan por infecciones sinusales y bronquiales, así como por bronquiectasias. En los varones, es habitual que el defecto de aclaramiento mucociliar se asocie a la hipomovilidad de los espermatozoides que produce esterilidad masculina. Cualquier agresión física, química o infecciosa que sufra la mucosa respiratoria produce trastornos del funcionamiento mucociliar. Por ejemplo, el tabaquismo pasivo o activo reduce la movilidad ciliar. El grado y la duración de la disfunción ciliar inducida por las infecciones víricas respiratorias dependen de la agresividad del virus causal contra el epitelio respiratorio: es moderada en las infecciones por rinovirus y notable en las causadas por el VRS. Tras la infección vírica de la mucosa respiratoria quizá deba transcurrir más de un mes para que se normalice la función ciliar.

Revestimiento epitelial

El epitelio que tapiza las vías respiratorias constituye una línea de defensa mecánica contra la infección. Cualquier ruptura de la continuidad epitelial facilita su colonización y luego la sobreinfección.

Flora bacteriana saprofita

En condiciones fisiológicas, las vías respiratorias superiores, en especial la rinofaringe, están colonizadas por una flora bacteriana saprofita que limita el riesgo de infestación por

bacterias patógenas. Por el contrario, las vías respiratorias bajas, en particular los pulmones, son estériles en principio [11].

Sistema inmunitario e infecciones víricas

– Inmunidad humoral.

La parte esencial de la defensa inmunitaria contra los virus respiratorios depende de la producción de anticuerpos [27]. Los estímulos antigénicos causan una multiplicación y después una diferenciación de los linfocitos B para formar células plasmáticas productoras de anticuerpos. Esta proliferación y esta diferenciación están bajo el control de los linfocitos T. En el curso de la respuesta inmunitaria primaria, los linfocitos inmaduros crean IgD, y sobre todo IgM. Las provocaciones antigénicas posteriores de las células plasmáticas inducen la secreción de IgG y de IgA. Las IgA secretoras (IgAs) son dímeros de IgA asociados a una proteína, la pieza secretora, sintetizada por las células mucosas glandulares. Las IgA participan en los procesos de exclusión antigénica: desde su llegada al epitelio, las partículas y en especial los gérmenes son captados por IgA, y a continuación el tapiz mucociliar los lleva hacia la confluencia aerodigestiva. Por otra parte, la unión de las IgA a los antígenos desencadena una reacción inflamatoria por activación del complemento [96]. Las infecciones víricas respiratorias bajas provocan ante todo respuestas secundarias de tipo IgG, mientras que las rinofaringitis inducen en esencia respuestas mediadas por las IgA [27].

En toda la superficie de la mucosa de las vías respiratorias se presentan formaciones linfoides. Este sistema inmunitario mucoso se designa con el término de MALT (*mucosal associated lymphoid tissue*, tejido linfoide asociado a las mucosas). Se compone del tejido linfoide de la mucosa de las fosas nasales y las cavidades sinusales, el anillo de Waldeyer (vegetaciones adenoides, amígdalas palatinas y amígdalas linguales) y por el BALT (*bronchial associated lymphoid tissue*, tejido linfoide asociado a los bronquios).

– Inmunidad celular.

Al parecer la inmunidad celular desempeña una función menor en la defensa contra las infecciones víricas respiratorias [27].

■ Inmadurez del sistema inmunitario humoral del niño

En los niños pequeños existe un déficit fisiológico de la inmunidad humoral que explica la frecuencia de infecciones víricas respiratorias en esta franja de edad. Dicha deficiencia se une a la conjunción de una pérdida progresiva de la protección inmunitaria por anticuerpos de origen materno a partir del 3.º-6.º mes de vida, y a una inmadurez del sistema inmunitario humoral propio del niño. Este déficit es más o menos marcado y duradero, según las personas. Habitualmente concluye entre los 12 y los 18 meses de vida.

Protección parcial proporcionada por los anticuerpos maternos

Los recién nacidos poseen anticuerpos de tipo IgG transmitidos por la madre. El paso transplacentario de las IgG maternas comienza hacia la 32.ª semana de gestación y es máximo a finales del embarazo, período en el que las concentraciones séricas de IgG, en especial las dirigidas contra los virus respiratorios, se aproximan a las de la madre [27, 38]. El reducido paso transplacentario de IgG hasta una fase tardía del embarazo explica en parte el déficit inmunitario de los prematuros. La protección inmunitaria por IgG de origen materno desaparece a los 3-6 meses de vida.

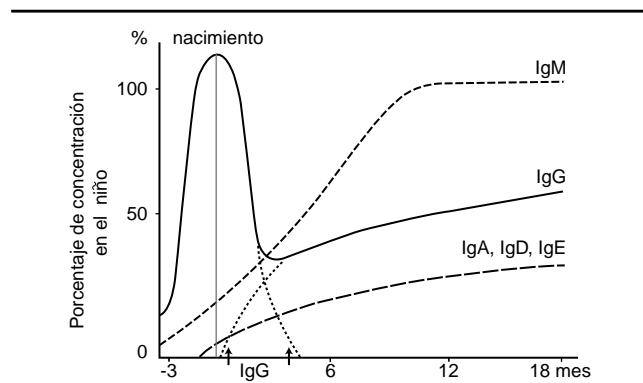


Figura 1 Evolución de las concentraciones plasmáticas de inmunoglobulinas con la edad (según [38]).

Capacidad reducida de los niños pequeños para sintetizar anticuerpos

Hacia el 3.º-6.º mes de vida, en el momento en que desaparece la protección inmunitaria de origen materno, el niño aún no ha adquirido plenamente la capacidad de sintetizar anticuerpos. Así, las concentraciones séricas de IgG son mínimas hacia los 6 meses, y más tarde aumentan de forma progresiva a partir del primer año (Fig. 1) [38]. Este déficit cuantitativo se asocia a anomalías cualitativas de las IgG. En efecto, las IgG producidas por los niños pequeños no son del mismo tipo que las originadas por los niños mayores: se trata sobre todo de IgG₁ e IgG₃, con un déficit relativo de IgG₂ [27, 38]. Ahora bien, las IgG₂ son elementos esenciales en la inmunidad antivírica: pertenecen a esta subclase de IgG los anticuerpos dirigidos contra las glucoproteínas de superficie de los virus [27]. Las IgG₂ también intervienen en la defensa antibacteriana. Algunas se dirigen contra los polisacáridos que forman las cápsulas de numerosas bacterias, y su déficit relativo en los niños pequeños los expone a infecciones por bacterias dotadas de una cápsula de polisacáridos: *Haemophilus influenzae* encapsulado de tipo B, neumococo, meningococo [117]. El déficit relativo de IgG₂ desaparece hacia los 2 años de edad [27].

Las concentraciones de IgA son mínimas en el instante del nacimiento, y luego su síntesis avanza lentamente: los valores definitivos sólo se obtienen después de los 4 años de edad, y casi siempre hacia los 8-10 años (Fig. 1) [38]. Aparte de la síntesis de IgA por el niño, éste puede asimismo recibir IgA a través de la leche materna, si bien no se ha demostrado formalmente su papel protector contra las infecciones víricas respiratorias [27, 38].

Aparte de las bajas concentraciones séricas de IgG y de IgA y de las anomalías cualitativas de las IgG, hay que destacar la escasa capacidad de los niños para desarrollar una reacción inmunitaria humoral tras una infección vírica respiratoria o de una vacunación mediante vacunas con virus atenuados contra el VRS, el virus parainfluenza y el virus de la gripe [27]. Además, la duración de la inmunización obtenida es menor, incluso aunque aumente con las reinfecciones por un mismo virus [27].

■ Elementos que permiten distinguir las rinofaringitis recidivantes banales de una afección más grave

Si se producen rinofaringitis recidivantes, el temor del médico, y sobre todo de los padres, es que exista una enfermedad grave subyacente, como un déficit inmunitario, una mucoviscidosis o una discinesia ciliar primitiva. Los

criterios diagnósticos de las infecciones respiratorias recidivantes banales relacionadas con el aprendizaje inmunitario son las siguientes [38]:

- infecciones no graves, como rinitis, rinofaringitis o rinobronquitis;
- menos de 6 infecciones al año (pueden llegar a 10 en el caso de las rinofaringitis);
- disminución de la frecuencia de las infecciones durante el verano;
- disminución de la frecuencia de infecciones a partir de los 6-8 años;
- mantenimiento de un estado general bueno sin retraso ponderoestatural;
- ausencia de:
 - riesgo de inmunodepresión: corticoterapia prolongada, etc.;
 - polipnea (afectación del parénquima pulmonar por mucoviscidosis o discinesia ciliar primaria);
 - diarrea o alternancia entre diarrea y estreñimiento (mucoviscidosis);
 - infecciones cutáneas o mucosas;
 - complicaciones infecciosas durante las vacunaciones con vacunas con gérmenes vivos atenuados como el bacilo de Calmette y Guérin (BCG) o la vacuna antipoliomielítica oral;
 - anomalías no infecciosas que pueden inducir la sospecha de un déficit inmunitario: trombocitopenia, eccema extendido y sobreinfectado, malformación cardíaca, hipocalcemia, afectación autoinmunitaria (artritis, glomerulonefritis, citopenias), alergia medicamentosa.

En resumen, debe bastar con la anamnesis y una exploración clínica completa y rigurosa para orientar el diagnóstico hacia las infecciones banales o, por el contrario, hacia una enfermedad más grave.

FACTORES QUE FAVORECEN LAS RINOFARINGITIS RECIDIVANTES

Aunque las rinofaringitis recidivantes no complicadas no son peligrosas, su repetición puede ser invalidante para el niño y sus padres. Entonces resulta útil hacer un interrogatorio etiológico para detectar factores favorecedores e intentar erradicarlos. Este interrogatorio se revela necesario cuando las rinofaringitis causan complicaciones infecciosas (otitis, sinusitis) o respiratorias obstructivas. Los principales factores de riesgo de las rinofaringitis recidivantes son la ausencia de lactancia materna, el tabaquismo pasivo y los entornos con población infantil. Otros factores resultan más controvertidos o secundarios: infección crónica de las vegetaciones adenoides, contaminación atmosférica, características socioeconómicas y familiares, uso de tetinas (chupos), carencia de vitaminas y oligoelementos, reflujo gastroesofágico y características alérgicas.

■ Tipo de alimentación

En Francia, menos del 10% de los lactantes reciben lactancia materna a partir del primer mes de vida [108]. Esta cifra es muy baja en comparación con ciertos países (Austria, Suecia), donde alcanza el 80%. Un estudio prospectivo aleatorizado ha demostrado que la lactancia materna

protege contra las infecciones y reduce la incidencia de alergia [121]. La leche materna contiene IgAs y factores antibacterianos, como la lisozima y la lactotransferrina, que no se encuentran presentes en la leche de vaca. En un estudio de 776 lactantes con un peso al nacer superior a 2.500 g, la frecuencia de infecciones respiratorias disminuyó un 34% en los 6 primeros meses de vida en los niños que recibieron lactancia materna en comparación con los que recibieron lactancia artificial [12]. Por otra parte, en dicho estudio el porcentaje de niños hospitalizados por un proceso infeccioso fue del 14,7% en el grupo de la lactancia artificial y del 0,23% en el grupo de la lactancia materna. En los lactantes con paladar hendido, una malformación que aumenta el riesgo de otitis agudas recidivantes y de otitis seromucosas debido a la insuficiencia del velo del paladar, el 97,4% de los lactantes que recibieron lactancia artificial presentaron un derrame timpánico en los dos primeros años de vida, lo que sólo ocurrió en el 32% de los que recibieron lactancia materna [111].

■ Tabaquismo pasivo

Se calcula que casi el 30% de los niños está sometido a inhalación pasiva del humo del tabaco [38]. Son numerosos e intrincados los mecanismos de los efectos perjudiciales del tabaco: irritación de la mucosa, aumento de la permeabilidad de la mucosa, disminución de la migración de los macrófagos y de los polimorfonucleares neutrófilos, incremento de las IgE séricas totales. De sobra se han demostrado los efectos nefastos del tabaquismo pasivo en los lactantes y en los niños [37]. Un estudio estadounidense sobre el impacto medicosocial del tabaquismo pasivo sugiere que esta intoxicación produciría de 350.000 a 2 millones de otitis anuales, 1,3-2 millones de episodios de tos, de 14.000 a 21.000 adenoidectomías y amigdalectomías [30]. Los principales síntomas o afecciones relacionados con el tabaquismo pasivo de los niños son la tos crónica (75%), las bronquitis recidivantes (33%), las infecciones de garganta, nariz y oídos (13%) y las laringitis recidivantes (4%) [37]. A menudo, en el interrogatorio que se hace a los padres se subestima la importancia del tabaquismo pasivo. En caso de duda, se puede determinar la cantidad de cotinina en la orina del niño para demostrar claramente que existe una intoxicación pasiva por el tabaco. La cotinina es un metabolito de la nicotina y el incremento de su concentración en orina constituye el mejor marcador del tabaquismo pasivo. Una cotinuria superior a 2,5 ng/ml aumenta un 40% el riesgo de otitis seromucosas [40, 80].

■ Vida en colectividad

Entre los países de la Unión Europea, Francia es el país donde antes se admite en guarderías a los niños y donde es mayor el porcentaje de mujeres que trabajan fuera del hogar [109]. En el estudio de Waldet al [146] el riesgo de sufrir al menos seis infecciones al año era del 73% en los niños que iban a la guardería, frente a sólo el 29% en los que estaban en su casa. Por otra parte, la colocación de dispositivos transtimpánicos era mucho más frecuente en el primer grupo. En otro estudio, en 8 meses de control de un grupo de 807 niños menores de 6 años, el riesgo de infecciones se multiplicaba por 3,5-5,5 cuando se frecuentaban colectivos de niños [23]. El riesgo infeccioso aumenta cuanto más niños conforman el colectivo y cuando existen fumadores entre los miembros del personal [4, 8, 23]. Hay que aconsejar a los padres de un niño que presente infecciones recidivantes de garganta, nariz y oídos que, a ser posible, lo saquen del colectivo de niños que frecuenta. Sin embargo, no hay mal que por bien no venga: las

infecciones frecuentes en el período preescolar disminuyen el riesgo de rinofaringitis durante la etapa escolar ^[8].

■ **Infección e hipertrofia de las vegetaciones adenoides**

Las amígdalas faríngeas de Luschka son un islote linfoide situado en la pared rinofaríngea posterior y pertenecen al anillo de Waldeyer, formado también por las amígdalas palatinas y linguales. Cuando se hipertrofian, estas amígdalas se denominan vegetaciones adenoides.

La infección crónica de las vegetaciones adenoides mantiene las recidivas de las rinofaringitis y las complicaciones infecciosas óticas o sinusales. Por otra parte, su hipertrofia puede dificultar el flujo de aire por la rinofaringe y reducir la aireación del oído medio por la obstrucción de la trompa de Eustaquio. La exploración elegida para evaluar la infección y el volumen de las vegetaciones es la nasofibroscoopia. Dicha prueba se efectúa en consulta, con el niño en estado de vigilia, y resulta menos dolorosa si se pulveriza en la nariz lidocaína al 1% (una pulverización en cada fosa nasal), incluso a partir de los 6 años, mediante la colocación durante 10 minutos de taponamiento nasal con algodones embebidos en xilocaína al 5% con nafazolina (una buena forma de saber si el taponamiento ha sido suficientemente largo es preguntar al paciente si nota dormidos los dientes de la arcada superior). La exploración permite realizar una evaluación morfológica de las fosas nasales y de la rinofaringe. Hay que buscar una hipertrofia o una infección de las vegetaciones adenoides. Se debe detectar bien la existencia de vegetaciones implantadas en el contorno del marco coanal: su presencia hace que la eficacia de la técnica clásica de adenoidectomía con cureta resulte aleatoria. La radiografía de la rinofaringe da menos información que la nasofibroscoopia: permite calcular aproximadamente el volumen de las vegetaciones, pero no deja que se aprecie el carácter obstructivo o infectado, ni diagnosticar las vegetaciones coanales.

■ **Nutrición, oligoelementos y vitaminas**

A menudo se ha achacado un papel favorecedor a los déficit de vitaminas y oligoelementos, aunque todavía está mal documentado y es controvertido ^[117]. En lo que concierne al zinc, un estudio reciente con doble anonimato en el que se emplearon las dosis terapéuticas generalmente admitidas no ha encontrado efectos positivos sobre las rinofaringitis espontáneas, y sólo un limitado efecto sobre las rinofaringitis inducidas ^[141]. En otro estudio se ha demostrado una reducción significativa de la concentración sérica de vitamina A y de betacaroteno ^[82]. Asimismo, se ha observado una disminución de la concentración sérica de selenio en el curso de infecciones respiratorias recidivantes, en particular en el marco de las mucoviscidosis: este oligoelemento se receta a menudo en dicha afección. En los países industrializados, antes de recomendar el suplemento con oligoelementos en niños pequeños afectados por infecciones respiratorias recidivantes hay que realizar estudios bien hechos. También es controvertido el papel favorecedor de la carencia de hierro. En dos estudios ya antiguos se ha descrito una disminución de la frecuencia de infecciones respiratorias tras la administración de suplementos de hierro en los lactantes que presentan su carencia ^[74, 88]. Por otra parte, el hierro es necesario para la fagocitosis y el poder bactericida de los polimorfonucleares neutrófilos ^[150]. En la práctica, su prescripción se justifica si existe anemia ferropénica probada: hemoglobina sanguínea inferior a 11 g/100 ml, volumen corpuscular medio inferior a 72 fl, concentración sérica de hierro menor de 10 µmol/l, ferritinemia inferior a 10 µg/l.

■ **Contaminación atmosférica**

Los contaminantes atmosféricos favorecen las infecciones respiratorias ^[41]. Algunos estudios han demostrado el aumento de la incidencia de infecciones respiratorias en zonas urbanizadas en comparación con las áreas rurales ^[93]. Los principales contaminantes implicados son: el óxido de azufre y el óxido de nitrógeno (contaminantes invernales), el ozono (contaminante estival) y las partículas finas (diésel, etc.). Por otra parte, también se ha evidenciado la correlación entre contaminación atmosférica y alergias nasales ^[86]. Los principales síntomas relacionados con la contaminación atmosférica son las conjuntivitis, las rinitis, los episodios de tos y las crisis asmáticas ^[38].

■ **Características familiares y de la fratria**

En una familia, los niños sufren infecciones respiratorias altas o bajas con una frecuencia dos veces mayor que sus hermanas ^[38]. Estadísticamente, los hermanos menores suelen estar menos afectados que los demás miembros de la fratria.

■ **Factores socioeconómicos**

Las infecciones respiratorias recidivantes son más frecuentes en los niños que duermen mal, en los que invierten más tiempo en el transporte hasta la guardería, los que tienen una higiene corporal menor y una alimentación menos equilibrada ^[46]. Sin embargo, a menudo resulta difícil distinguir los factores socioeconómicos de los ambientales, ya que los niños procedentes de los medios socioeconómicos más desfavorecidos suelen estar más expuestos a la contaminación atmosférica.

■ **Reflujo gastroesofágico**

Las manifestaciones otorrinolaringológicas desencadenadas o agravadas en los niños por el reflujo gastroesofágico son variadas: tos crónica, sinusitis, otitis media aguda ^[38]. La correlación entre el reflujo gastroesofágico y las rinofaringitis infantiles la sugiere el pH rinofaríngeo medio más bajo, observado en niños que presentan rinofaringitis recidivantes, en comparación con una población de referencia ^[24]; sin embargo, aún no está demostrada formalmente. Hay que destacar que los reflujos con manifestaciones otorrinolaringológicas se producen a menudo sin que existan vómitos o regurgitaciones. El aspecto típico de los reflujos con manifestaciones otorrinolaringológicas en pHmetría es la existencia de reflujos breves y frecuentes, en particular durante el período diurno ^[143].

■ **Alergia**

La relación entre alergia e infecciones resulta compleja. Algunas infecciones víricas parecen ser más graves en pacientes alérgicos ^[10]. Puede que las infecciones víricas favorezcan el desencadenamiento de los síntomas alérgicos, en especial las crisis asmáticas ^[42, 95]. Pero otros estudios recientes indican que las infecciones tienen un papel protector contra las alergias. Esta hipótesis nació de la siguiente constatación: las alergias (fiebre del heno) son menos frecuentes y las infecciones respiratorias (bronquitis) lo son más en el este de Alemania (2,7%) que en el oeste (8,6%) ^[145]. La diferencia de incidencia de infecciones se debería a la mejor higiene y a la reducción del tamaño de las familias en el oeste de Alemania: ambos elementos reducen los riesgos de infecciones cruzadas entre los niños. La protección de las infecciones de los niños pequeños frente

a la alergia se relacionaría con su influencia en la diferenciación de los linfocitos T. A partir de los linfocitos T vírgenes de tipo Th0, los agentes infecciosos inducen una diferenciación preponderante en el sentido de los linfocitos Th1, población linfocítica implicada principalmente en la inmunidad celular. Si no se producen infecciones, los linfocitos vírgenes se orientan más bien hacia una diferenciación de tipo Th2, presente sobre todo en los fenómenos alérgicos. Un estudio, también a favor del papel protector de las infecciones en la primera infancia frente a la alergia, ha demostrado que los lactantes que acudieron muy pronto a una guardería desarrollaban menos alergias que los que fueron más tarde ^[38].

■ Otros factores favorecedores

Otros factores pueden favorecer las infecciones rinofaríngeas recidivantes: anomalías morfológicas, en especial en el marco de las malformaciones craneofaciales o de enfermedades por sobrecarga, insuficiencias del velo del paladar o mala higiene bucodental.

El uso prolongado de chupetes o tetinas aumentaría aproximadamente un tercio las otitis medias de repetición ^[106]. Sin embargo, es necesario que otros estudios confirmen dicha observación.

Los trabajos científicos, aunque poco numerosos, no están a favor de la creencia popular del papel de la exposición al frío en la aparición de rinofaringitis ^[32].

Evolución de las rinofaringitis

En el curso de las rinofaringitis agudas infantiles, los síntomas suelen alcanzar su grado máximo tras 2-3 días de evolución, después se atenúan y al cabo de 7-10 días se produce la curación espontánea ^[67, 147]. El dolor faríngeo desaparece por lo general rápidamente, mientras que la rinorrea, clara al principio, se hace más espesa y purulenta ^[67, 138]. La purulencia de la rinorrea no se asocia a modificaciones de la flora bacteriana rinofaríngea, y no se considera un indicador de sobreinfección bacteriana de la mucosa nasal ^[156]. La fiebre raramente se observa durante más de 4 días ^[129], y en menos del 10% de los casos la rinorrea y la tos se prolongan más de una semana ^[148]. Las complicaciones infecciosas secundarias a una sobreinfección bacteriana suelen ser benignas, y ningún estudio ha demostrado que puedan prevenirse mediante antibióticos ^[5]. Predominan la otitis media aguda y la sinusitis. También pueden aparecer complicaciones respiratorias. Por último, es preciso tomar ciertas precauciones en caso de anestesia general en niños que sufren rinofaringitis aguda.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS

■ Generales

Se trata esencialmente de las complicaciones de la fiebre –las convulsiones febriles y la deshidratación–, siempre temibles en niños de corta edad. Su prevención resulta esencial en el tratamiento de la rinofaringitis aguda.

■ Locorreccionales

Complicaciones óticas

Las rinofaringitis son un factor de riesgo de otitis media aguda y de otitis seromucosa por dos mecanismos:

– propagación de la inflamación o de la infección de la rinofaringe hacia el oído medio a través de la trompa de Eustaquio;

– obstrucción de la trompa de Eustaquio por vegetaciones adenoides hipertróficas o, sobre todo, por un edema inflamatorio de la mucosa tubárica. Esta obstrucción dificulta la aireación del oído medio y favorece así su inflamación.

– Otitis media aguda.

La otitis media aguda es la complicación más frecuente de las rinofaringitis (7-30% de los casos) ^[116, 132, 147]. Se produce sobre todo entre los 6 meses y los 2 años. Puede comenzar entre 1 día y 2 semanas después del inicio de la rinofaringitis. La mitad de las otitis medias se inician en los 4 primeros días, y tres cuartas partes en la primera semana ^[63].

En el curso de la rinofaringitis, es habitual que se produzca una inflamación del oído medio, denominada clásicamente otitis congestiva. Puede relacionarse con la difusión de la inflamación mucosa de la rinofaringe hacia el oído medio o a una auténtica otitis vírica. El estudio virológico de las muestras obtenidas del oído medio ha demostrado que al menos una parte de los virus respiratorios puede invadir el oído medio y producir así la inflamación de su mucosa ^[6, 20, 66, 113]. Los principales signos que deben inducir la sospecha de una otitis media aguda bacteriana son la fiebre elevada y el tímpano abombado por una colección purulenta retrotimpánica.

– Otitis seromucosa.

Las rinofaringitis agudas producen colecciones líquidas retrotimpánicas por difusión de la inflamación rinofaríngea al oído medio o por inducción de una obstrucción tubárica de origen inflamatorio o más raramente mecánico (hipertrofia de las vegetaciones adenoides). En adultos voluntarios infectados por rinovirus, la función tubárica se alteró en el 50-80% de los casos ^[35, 92].

No hay que confundir una colección líquida retrotimpánica postotítica con una auténtica otitis seromucosa. Chant et al han indicado que tras una otitis media aguda, la colección persistía en ^[18]:

– el 50-70% de los oídos en la 2.^a semana;

– el 20-40% de los oídos en la 4.^a semana;

– el 10-20% de los oídos en la 8.^a semana;

– el 10% de los oídos en la 12.^a semana.

De modo arbitrario, se puede hablar de otitis seromucosa si la colección se observa en dos ocasiones con 3 meses de intervalo como mínimo ^[5].

Aparte de las rinofaringitis, otras anomalías constituyen un factor de riesgo de otitis seromucosa:

– disfunción del velo del paladar que impide una buena abertura de la trompa de Eustaquio (hendidura velopalatina, síndrome CATCH 22, etc.);

– obstrucción tubárica por diferentes procesos inflamatorios o tumorales (tumores de la rinofaringe o de la fosa infratemporal, tuberculosis, enfermedad de Wegener, etc.).

Complicaciones sinusales

En el curso de las rinofaringitis, es frecuente la afectación vírica inflamatoria de los senos maxilares. Se ha detectado ácido ribonucleico (ARN) de rinovirus por hibridación in situ en los senos maxilares de pacientes que sufrían rinofaringitis agudas ^[114]. Estas inflamaciones sinusales de

origen vírico no corresponden a auténticas sinusitis agudas: no producen algias faciales ni inflamación de los tejidos blandos presinusales. Se detectan radiográficamente y se resuelven de forma espontánea, sin aplicar ningún tratamiento antibiótico^[51, 115].

Las sinusitis agudas bacterianas aparecerían en el 0,5-2% de las rinofaringitis^[53]. Se deben distinguir dos entidades clínicas.

La etmoiditis aguda, afección rara y grave, afecta sobre todo a los lactantes. Evoluciona con rapidez. Sus dos signos principales son fiebre elevada y edema unilateral del párpado superior y del inferior que comienza en el ángulo interno del ojo. El tratamiento hospitalario incluye la administración de antipiréticos y de antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa que cubran en particular a *Haemophilus influenzae* y al neumococo. Entre los principales riesgos se encuentran la extensión intraorbitaria del proceso infeccioso y la meningitis. Los signos que hacen sospechar la afectación orbitaria son: exoftalmos, midriasis, anestesia corneal, parálisis oculomotora y reducción de la agudeza visual. Esta afectación se confirma mediante una tomografía computarizada o una ecografía intraorbitaria.

La sinusitis maxilar, más frecuente pero casi siempre benigna, no aparece antes de los 4-5 años^[142, 149]. En efecto, antes de esta edad, el seno maxilar está muy abierto a la cavidad nasal, lo que implica:

- que cualquier rinitis se propaga por contigüidad al seno maxilar, produciendo anomalías radiológicas sinusales sin significación patológica. Entonces se habla de rinosinusitis;
- que no se puede desarrollar ninguna retención purulenta en el seno maxilar. Por tanto, en este rango de edad no existen sinusitis maxilares agudas bacterianas.

En niños mayores de 4-5 años, el diagnóstico de sinusitis maxilar se debe sospechar ante síntomas de rinofaringitis anormalmente intensos o que duren más de 10 días, tal vez asociados a algias faciales o a una inflamación de los tejidos blandos infraorbitarios^[142, 147].

Infecciones broncopulmonares

A menudo, una neumopatía asociada a una infección de las vías respiratorias altas representa una auténtica complicación bacteriana de una enfermedad vírica previa, pero también puede tratarse de la extensión pulmonar de la infección vírica. Diversos virus respiratorios, como el de la gripe, el virus parainfluenza y el VRS, pueden infectar las vías respiratorias altas. Un estudio reciente, basado en hibridaciones in situ realizadas en biopsias bronquiales, ha demostrado que el rinovirus también podía replicarse en las vías respiratorias bajas^[110]. Algunos estudios sugieren que las afecciones pulmonares mixtas, víricas y bacterianas, son frecuentes, sobre todo en los niños^[68, 76].

Conjuntivitis

Las conjuntivitis purulentas del lactante, casi siempre de origen bacteriano, constituyen una de las complicaciones de la rinofaringitis. Los microorganismos causales (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, etc.) son huéspedes habituales de la rinofaringe^[45]. El tratamiento es esencialmente local y la antibioticoterapia por vía general no está indicada. La presencia de una conjuntivitis invita a buscar una otitis media aguda (síndrome de otitis-conjuntivitis)^[15].

Adenitis

Las rinofaringitis pueden causar adenitis o abscesos laterocervicales, laterofaríngeos o retrofaríngeos. La presencia de adenopatías cervicales en el contexto de una

rinofaringitis no es una indicación sistemática de tratamiento antibiótico. Éste es indispensable en caso de supuración ganglionar (absceso), quizás asociado a una punción o a un drenaje quirúrgico con obtención de muestras bacteriológicas. La presencia de ganglios inflamatorios en contacto con los músculos paravertebrales puede causar tortícolis febril (síndrome de Grisel).

Meningitis

La meningitis no es una complicación directa habitual de la rinofaringitis. Sin embargo, en casos muy raros, se pueden producir meningitis recidivantes con cada nuevo episodio de rinofaringitis^[118]. Entonces hay que buscar:

- un déficit inmunitario congénito o adquirido;
- el estado de portador en la rinofaringe de bacterias con riesgo de producir meningitis: neumococos, meningococos;
- una malformación de la zona media de la base del cráneo, en particular un meningocele esfenoidal;
- un traumatismo con brecha osteodural que afecta a la parte anterior o media de la base del cráneo.

Obstrucción de las vías respiratorias altas

En los recién nacidos y los lactantes que no pueden respirar por la boca salvo durante el llanto, la rinitis puede producir una disnea grave del tipo de la bradipnea inspiratoria. La existencia de un tiraje inframandibular y el que la respiración mejore con el llanto hace sospechar un obstáculo nasal. La nasofibroscofia permite descartar otros diagnósticos, como una desviación del tabique, una malformación (atresia de coanas, estenosis de los orificios piriformes) o un tumor. El tratamiento se hace estando el niño hospitalizado (cf infra «Tratamiento»).

En los niños mayores, la hipertrofia de las vegetaciones adenoides puede originar una obstrucción nasal crónica bilateral que se manifiesta como una respiración exclusivamente bucal, voz nasal (rinolalia cerrada), ronquidos e incluso un síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). En este último caso, las apneas se deben a una reducción del tono muscular faríngeo durante el sueño, que tiene como consecuencia un aumento de la obstrucción de las vías respiratorias. En este marco, la hipertrofia adenoidea suele relacionarse, aunque no siempre, a una hipertrofia amigdalina. Antes de los 5 años de edad, dominan el cuadro clínico los síntomas nocturnos del SAOS: dificultad respiratoria, ronquidos sonoros, apneas, sudoración durante el sueño. Después de los 5 años, los padres a menudo se preocupan más por los síntomas diurnos: somnolencia excesiva, trastornos del carácter, dificultad de aprendizaje, cefaleas matutinas. La enuresis nocturna puede ser un signo sospechoso. Algunos niños sólo presentan síntomas en la fase de las complicaciones: alteración del crecimiento (relacionada con la disminución de la secreción de la hormona del crecimiento, la anorexia, la hipoxemia y el incremento del consumo energético nocturno); hipertensión arterial sistémica; cor pulmonale; insuficiencia cardíaca; policitemia. El registro polisomnográfico del sueño es el método de referencia para confirmar el diagnóstico de SAOS en los adultos^[16]. Por desgracia, no se conocen bien los criterios usados con los niños. Los que se emplean hoy en día se han extrapolado de estudios referentes a las apneas centrales de los lactantes y a los SAOS de los adultos. Los criterios utilizados para diagnosticar un SAOS en un adulto hacen que se ignore el 80% de las afecciones infantiles, ya que a menudo se trata de formas obstructivas parciales con desaturaciones cíclicas, hipercapnia, movimientos paradójicos y ronquidos.

Ciertas enfermedades podrían estar relacionadas con la obstrucción crónica de las vías respiratorias por vegetaciones adenoides hipertróficas: trastornos del desarrollo pondoestatural, trastornos del desarrollo bucofacial (facies «adenoidea»), trastornos de la masticación y del lenguaje, anomalías dentales. Sin embargo, no se cuenta con pruebas sólidas para apoyar estas relaciones ni para afirmar que con la adenoidectomía se puede esperar que mejoren tales enfermedades [5]. La facies adenoidea se caracteriza por un rostro estrecho y alargado y por un paladar ojival. Puede que esta cara se relacione con una estrechez del cavum y no sea sólo la consecuencia sino la causa de la obstrucción rinofaríngea crónica [118].

Asma

El papel central de las infecciones por rinovirus en el desencadenamiento de las crisis asmáticas infantiles se ha documentado de la manera adecuada [27, 75].

Rinofaringitis en pacientes inmunodeprimidos

En los enfermos inmunodeprimidos, el VRS es la causa más frecuente de infección vírica respiratoria grave, pero las infecciones por rinovirus también producen afecciones respiratorias bajas graves y en ocasiones mortales [47].

Rinofaringitis y anestesia general

La rinofaringitis aumenta el riesgo de broncoespasmo, laringoespasmo e hipoxemia en el curso de una intervención bajo anestesia general. Por otra parte, la hipertonia vagal, en ocasiones se asocia a la infección y entraña el riesgo de bradiarritmia, incluso de parada cardíaca. El riesgo de efectos secundarios respiratorios se multiplica por 2-7 en los niños que padecen rinofaringitis, hasta por 11 en caso de intubación traqueal [131]. Este riesgo persiste hasta en las 6 semanas siguientes a la infección [131]. En Gran Bretaña, se recomienda diferir la cirugía al menos 15 días en caso de rinofaringitis asociada a [131]:

- una alteración del estado general (fiebre alta, astenia);
- sibilancias, o ante la necesidad de intubación traqueal en niños menores de 1 año.
- No se debe retrasar una intervención quirúrgica menor ante rinofaringitis moderadas sin asma ni necesidad de intubación traqueal [131].

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es triple: curar el episodio en curso; evitar o tratar las complicaciones; prevenir las recidivas. Se pueden distinguir dos categorías de tratamiento de los episodios de rinofaringitis aguda: los tratamientos etiopatogénicos (antivíricos) y los tratamientos sintomáticos. La prevención se basa en la búsqueda y la erradicación de los factores favorecedores, y quizá también en ciertos antivíricos recientemente desarrollados. La adenoidectomía no se halla indicada en la prevención de las rinofaringitis, y sólo se recomienda en el marco de las complicaciones infecciosas u obstructivas respiratorias.

ANTIVÍRICOS

Como la rinofaringitis está causada por multitud de virus diferentes con mecanismos etiopatogénicos específicos, aún no se ha desarrollado ningún tratamiento eficaz universal para dicha enfermedad.

Dado el papel preponderante de los rinovirus en la rinofaringitis, los antivíricos dirigidos contra este tipo de virus deberían tener mayor efecto en el tratamiento de esta afección. En los años ochenta, muchas de las esperanzas se basaban en el interferón, pero por desgracia esta molécula no aportó ningún beneficio en el tratamiento de las rinofaringitis, ya fueran casos espontáneos o experimentales por inoculación de rinovirus [56, 57]. El ICAM-1, receptor principal de los rinovirus, es el objetivo de los intentos de inhibición de la unión del virus a su receptor utilizando análogos recombinantes solubles de dicha molécula. El resultado de estudios clínicos ha demostrado que este enfoque podría reducir la gravedad de las infecciones experimentales por rinovirus, si bien ese efecto sigue siendo modesto [140]. Los recientes avances en la obtención de fármacos contra los rinovirus incluyen el desarrollo del pleconarilo, un ligando de la cápside vírica, y el AG7088, inhibidor de la proteasa 3C del rinovirus humano [71, 78, 122]. El pleconarilo se administra por vía oral y es activo contra los rinovirus y enterovirus. Los resultados preliminares de ensayos clínicos indican que cuando se instaura tratamiento con pleconarilo en las 24-36 horas posteriores al inicio de los síntomas, la duración de la evolución de la rinofaringitis se reduce de 1 a 1,5 días [62].

En cuanto a los antigripales, la amantadina y la rimantadina tienen un uso limitado debido a sus efectos secundarios y a su falta de eficacia contra el virus de la gripe B, así como por el desarrollo rápido de cepas víricas resistentes durante el tratamiento [58]. Nuevos antivíricos específicos del virus de la gripe, el zanamivir y el oseltamivir [154], poseen menos efectos secundarios y se muestran eficaces contra los tipos A y B. Cuando se inicia el tratamiento con alguno de estos dos nuevos productos en las 48 horas siguientes a la aparición de los síntomas, la duración de la gripe disminuye 1 o 2 días [105, 134]. Hay pocos elementos a favor de la eficacia de dichos fármacos en la prevención de las complicaciones bacterianas [79], pero un tratamiento precoz con oseltamivir reduce más de un 40% el riesgo de aparición de otitis media aguda en los niños [155]. El mayor conocimiento del papel fundamental de la respuesta inflamatoria del huésped en la génesis de los síntomas de la rinofaringitis ha hecho que se intentara tratar mediante la combinación de antivíricos y antiinflamatorios. En un estudio clínico reciente realizado en adultos voluntarios infectados por rinovirus, la combinación de interferón intranasal con ibuprofeno y clorfenamina (antihistamínico y anticolinérgico) ha permitido reducir los síntomas nasales y también muchos otros síntomas de la enfermedad [54].

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Las rinofaringitis agudas son de origen vírico, y sin embargo en países de nuestro entorno constituyen una de las primeras causas de prescripción de antibióticos en niños [21]. Se receta un antibiótico casi en el 40% de los casos de rinofaringitis, aunque ningún estudio haya demostrado la eficacia de los antibióticos en esta afección, ni en lo que se refiere a la duración de la enfermedad ni en la prevención de las complicaciones [123, 128].

■ Eficacia

De 11 estudios comparativos disponibles [1, 25, 55, 64, 69, 70, 77, 133, 135, 136, 137], 5 se llevaron a cabo con un diseño de doble anonimato, con aleatorización, frente al placebo [64, 70, 77, 133, 135]. De un total de 1.580 pacientes, de los que 450 eran niños, dichos estudios no muestran que los antibióticos, en comparación con el placebo, aporten beneficios en lo que

respecta a la sintomatología (rinorrea, fiebre) ni a la aparición de otitis media aguda o de infección respiratoria baja. Un estudio realizado en niños que presentan antecedentes de otitis media aguda no ha probado la superioridad de los antibióticos en la prevención de la otitis media aguda [44, 64]. Ningún antibiótico dispone de autorización de comercialización para la rinofaringitis. En una encuesta realizada por médicos generales parisinos no ha disminuido la antibioticoterapia sistemática de «cobertura» prescrita por algunos médicos, ni el número ni la precocidad de las nuevas consultas, y ello por no producirse una evolución favorable [2]. Uno de los factores que explican esta excesiva prescripción de antibióticos es la presión de los padres, que temen las complicaciones o la imposibilidad de mantener su actividad profesional. En otra encuesta francesa, el 31% de los padres esperaba una receta de antibióticos en caso de que su hijo tuviera rinofaringitis, y un 5% declaraba que insistía o iba a consultar a otro médico con objeto de conseguir el antibiótico [28]. Para que disminuyan las prescripciones abusivas de antibióticos en las rinofaringitis hay que mejorar la información de los médicos y de los enfermos, en especial a través de las campañas de información y sensibilización en los medios de comunicación.

■ **Riesgos**

Además de que no se ha demostrado claramente el interés del tratamiento antibiótico en las rinofaringitis, sus inconvenientes son múltiples. Aparte de los clásicos efectos indeseables de los antibióticos (trastornos digestivos, alergia, etc.), hay que insistir en el impacto ecológico de un consumo excesivo de antibióticos, con el riesgo de selección de cepas resistentes [9, 81, 125]. Por otra parte, el tratamiento antibiótico sistemático conlleva a menudo problemas diagnósticos, como determinar si una erupción cutánea o una diarrea se deben a los antibióticos o son una consecuencia de la infección en curso.

TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS

El tratamiento sintomático constituye la parte fundamental de la estrategia terapéutica en las rinofaringitis infantiles. Se dispone de cientos de preparados distintos [87, 127].

■ **Analgésicos y antipiréticos**

El principal tratamiento en los niños son los analgésicos y antipiréticos (paracetamol, ibuprofeno) para disminuir la fiebre y el dolor, conservar mejor el estado general y evitar las convulsiones febriles.

■ **Tratamiento de la obstrucción nasal y de la rinorrea**

Se basa ante todo en la desinfección de la rinofaringe varias veces al día con suero salino isotónico o hipertónico. Este último descongestionaría mejor las fosas nasales, dada su hiperosmolaridad en relación con los líquidos extracelulares. El lavado de las fosas nasales se realiza mejor en decúbito lateral, haciendo que penetre el suero por la fosa nasal situada más arriba. El suero pasa entonces a la rinofaringe y luego sale por la fosa nasal contralateral. La perilla para aspiración nasal produce traumatismos por presión que agravan la inflamación de la mucosa nasal.

La obstrucción nasal y la rinorrea pueden reducirse mediante descongestivos (antiinflamatorios, vasoconstrictores, antihistamínicos o anticolinérgicos) administrados por vía nasal u oral [130]. Los vasoconstrictores

están contraindicados antes de los 12 años. Sin embargo, en el marco de la rinitis del recién nacido o del lactante que provoca bradipnea inspiratoria, se debe iniciar un tratamiento con instilaciones nasales de suero con adrenalina (por ejemplo, 1 ml de adrenalina al 0,1% mezclado con 9 ml de suero fisiológico; 2 gotas 4 veces al día) en el medio hospitalario. Se deben controlar el pulso y la presión arterial (riesgo de trastornos del ritmo y de hipertensión arterial). A veces es necesario aplicar oxigenoterapia, intubación nasofaríngea, e incluso nasotraqueal. No existen pruebas de la utilidad de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en dosis antiinflamatorias y de los corticoides por vía general en las rinofaringitis agudas cuando los riesgos son notables [5]. Los corticoides por vía nasal no sólo parecen ser ineficaces para reducir los síntomas de la rinofaringitis infantil, sino que podrían aumentar el riesgo de otitis media aguda [120]. Por otra parte, hay límites de edad para su uso: la mometasona y el dipropionato de beclometasona no pueden recetarse antes de los 3 años, la fluticasona antes de los 4 años, el acetónido de triamcinolona, la flunisolida y la budesonida antes de los 6 años. Los antihistamínicos de primera generación, pero no los de segunda, disminuyen los estornudos y la rinorrea, quizá gracias a su acción anticolinérgica más que a sus efectos antihistamínicos [52]. Además, los productos de primera generación más empleados en las rinofaringitis, como la fenilpropilamina, no presentan contraindicaciones relacionadas con la edad, mientras que los anti-H₁ más recientes se hallan contraindicados antes de los 2 años en el caso de la cetirizina, la loratadina y la desloratadina, y antes de los 6 años en el caso de la levocetirizina. Los resultados de varios estudios han demostrado la eficacia sobre la rinorrea de un tratamiento local con ipratropio, fármaco antihistamínico y anticolinérgico derivado de la atropina. Sin embargo, este producto administrado por vía nasal se encuentra contraindicado en teoría en las rinitis infecciosas.

En los SAOS, se han probado tratamientos médicos (protriptilina, medroxiprogesterona, teofilina). No se han observado efectos significativos [102].

■ **Otros tratamientos sintomáticos**

Los antitusivos y los mucolíticos se emplean a menudo en la rinofaringitis, aunque nunca se haya demostrado su eficacia. Los datos que conciernen a la eficacia del zinc y de los productos azufrados en la reducción de la gravedad y la duración de las rinofaringitis no son concluyentes [91, 124, 141].

■ **Control en caso de tratamiento sintomático inicial**

Hay que advertir a los pacientes, en especial a los que presentan factores de riesgo de complicaciones (más de tres otitis medias agudas al año, otitis seromucosa) que han de volver a consultar al médico si presentan síntomas que hagan sospechar una complicación bacteriana (otitis media aguda, sinusitis):

- fiebre que persista más de 3 días o aparición secundaria tras este período;
- persistencia, sin tendencia a mejorar, de otros síntomas de rinofaringitis (rinorrea, obstrucción nasal, tos) durante más de 10 días;
- aparición o persistencia de dificultad respiratoria, conjuntivitis purulenta, edema palpebral, otalgias, otorrea, trastornos digestivos (anorexia, vómitos, diarrea), irritabilidad, despertares nocturnos o erupción cutánea.

PREVENCIÓN DE LAS RECIDIVAS

■ **Erradicación de los factores de riesgo**

En los niños con rinofaringitis recidivantes, conviene detectar, y si es posible erradicar, diversos factores favorecedores: asistencia frecuente a colectividades de niños, tabaquismo pasivo, carencia de hierro, reflujo gastroesofágico, etc. Se ha de recomendar encarecidamente la lactancia materna.

■ **Vacunas y fármacos antivíricos**

La diversidad de virus responsables de rinofaringitis ha impedido desarrollar una prevención eficaz de esta enfermedad. La ausencia de antígenos comunes a los distintos tipos hace poco probable el desarrollo rápido de una vacuna contra este virus. El de la gripe es por el momento el único virus respiratorio contra el que se dispone de una vacuna comercializada. Aparte de la de tipo inactivado ya existente, se han desarrollado nuevas vacunas antigripales administradas por vía nasal [13, 48, 103]. Se han fabricado varios tipos de vacunas contra el VRS y el virus parainfluenza, y hoy en día se están estudiando en ensayos terapéuticos [26, 84, 126]. La eficacia profiláctica de las vacunas dirigidas contra el virus de la gripe se ha demostrado en las epidemias estacionales, como en los sujetos que han estado en contacto con pacientes infectados por este virus [31, 60, 61, 100, 154]. Aunque el interferón carece de eficacia en el tratamiento de las infecciones por rinovirus, se ha probado su efecto en la prevención, si bien el porcentaje elevado de efectos secundarios nasales durante la administración prolongada de dicho producto ha reducido el entusiasmo que en principio suscitó su uso [33]. En otro estudio, las inmunoglobulinas administradas por vía nasal han reducido el número de episodios de rinofaringitis en los niños [65]. Sin embargo, este resultado tiene que confirmarse en otros trabajos sobre la inmunización pasiva de la mucosa nasal. Todavía hay que demostrar los efectos de la vitamina C y de los extractos de Echinacea en la prevención de las rinofaringitis [34, 94].

■ **Adenoidectomía**

La adenoidectomía no se halla indicada en el marco de las rinofaringitis agudas no complicadas, aunque sean recidivantes. Por el contrario, puede estar justificada en caso de complicaciones:

- óticas: otitis media aguda de repetición u otitis seromucosa con repercusión funcional (sordera invalidante) o anatómica (retracción del tímpano), después del fracaso de un tratamiento médico bien realizado [124]. En caso de otitis seromucosa, la adenoidectomía se relaciona a menudo con la colocación de dispositivos transtimpánicos;

- respiratorias: síndrome de apnea obstructiva del sueño, asociado a una hipertrofia de las vegetaciones adenoides. En este contexto, la adenoidectomía suele ligarse a una amigdalectomía, y las dificultades respiratorias a una hipertrofia adenoideoamigdalina. Si al obstáculo que constituye dicha hipertrofia se añaden otras causas, como una malformación o trastornos neurológicos, el problema es más complejo. En este caso, la extirpación de las adenoides y las amígdalas puede ser uno de los componentes de un tratamiento medicoquirúrgico más complicado. Los ronquidos aislados, sin otros signos obstructivos, no constituyen una indicación quirúrgica.

Ya que no existen pruebas de su eficacia, la adenoidectomía no está indicada en el tratamiento de los retrasos

pondeostaturales, de los trastornos del desarrollo bucofacial, de las anomalías dentales, de los trastornos de la masticación y del lenguaje cuando dichas anomalías no se asocian a otros signos de obstrucción de las vías respiratorias altas [124].

Contraindicaciones

No existen contraindicaciones absolutas para la adenoidectomía [124]. Las contraindicaciones relativas se han de examinar caso por caso: se pueden detectar los trastornos de la coagulación, en general, y no constituyen una contraindicación cuando la cirugía resulta imprescindible; las hendiduras palatinas y el paladar hendido submucoso deben buscarse clínicamente. Representan una contraindicación en lo que respecta a la adenoidectomía, debido al riesgo de descompensación de una posible insuficiencia del velo del paladar enmascarada por la hipertrofia adenoidea; no contraindican la amigdalectomía. Ante un estado febril se ha de retrasar la intervención algunos días. La alergia o el asma previa no constituyen una contraindicación [124], así como tampoco lo es la edad del niño a la hora de intervenir quirúrgicamente siempre que el procedimiento esté bien planteado.

Técnica de ejecución

La adenoidectomía se realiza bajo anestesia general o con intubación. En el primer caso la anestesia será breve, y el despertar rápido del niño permitirá:

- la contracción rápida de la musculatura faríngea que limita el riesgo de hemorragia;
- la recuperación rápida del estado de vigilia, que reduce el riesgo de aspiración de sangre o de tejido adenoide.

La intervención se puede realizar como cirugía ambulatoria, salvo en el caso de la apnea del sueño, en el que resulta preferible prever el control hospitalario. En este último caso, la supresión brusca de la hipercapnia relacionada con la eliminación del obstáculo puede provocar trastornos de la conciencia y aumentar la frecuencia de apneas y su gravedad durante algunas horas.

Es ilusorio pretender la realización de una exéresis completa del tejido linfóide, que tiene un poder de regeneración significativo, sobre todo en los niños. Habitualmente se realiza un raspado a ciegas, introduciendo una cureta por la boca y pasándola por detrás del velo para llegar a cortar la masa de vegetaciones situadas en la rinofaringe. Cuando una parte de las vegetaciones se inserta en las coanas, es preferible efectuar la adenoidectomía con micropinzas o microdesbridador bajo intubación y control con óptica rígida (óptica de 0° pasada por la fosa nasal u óptica de 30° pasada por la orofaringe). El empleo de un control óptico permite efectuar coagulaciones selectivas de zonas hemorrágicas con la coagulación bipolar. Si el niño es operado en un hospital de día, podrá regresar al domicilio si no se produce ninguna hemorragia en las 2 primeras horas del postoperatorio.

Complicaciones

Las hemorragias son raras: se producen aproximadamente en el 0,4% de los casos, por lo general en las 6 primeras horas del postoperatorio. En general no es necesario administrar transfusiones [43]. Se puede producir una insuficiencia velar postoperatoria con rinolalia abierta, en ocasiones asociada a reflujo alimentarios por la nariz, sobre todo cuando se extirpan vegetaciones adenoides voluminosas. Se suele recuperar de forma espontánea en algunos días o semanas, y no suele precisar ningún

tratamiento específico. Algunos casos persisten, sobre todo si no se ha detectado en el preoperatorio un paladar hendido. Entonces se precisa el tratamiento, que comienza por la reeducación del velo. La velofaringoplastia es necesaria en caso de fracaso y de un trastorno funcional significativo.

Evaluación preoperatoria

La evaluación preoperatoria de la coagulación no se realiza de manera sistemática cuando en el interrogatorio no se descubren antecedentes personales o familiares hemorrágicos.

Recomendaciones perioperatorias ^[124]

Está contraindicado el uso de ácido acetilsalicílico en las 2 semanas previas y en las 2 semanas posteriores a la amigdalectomía o la adenoidectomía. Se ha de tener prudencia con el uso de AINE durante las 2 semanas precedentes y las dos semanas posteriores a una amigdalectomía o una adenoidectomía, teniendo en cuenta los posibles riesgos hemorrágicos.

Es raro que el dolor postoperatorio dure más de 24-48 horas. Sobre todo produce molestias al deglutir, y su intensidad es leve o moderada. Sin embargo, hay que tratarlo utilizando paracetamol por vía oral o rectal como primera opción, y en caso de que no existan contraindicaciones.

Se pueden provocar pequeñas pérdidas de sangre, por la boca o por la nariz, durante 24 horas. El tratamiento inicial de estas pequeñas hemorragias consiste en lavados de nariz o gargarismos suaves con suero fisiológico. Si persisten o son abundantes, los padres deben ponerse en contacto con el servicio hospitalario o con el médico que trató al niño.

Epidemiología

El estudio francés del CREDES ^[83] realizado en 1991-1992 en una muestra de 21.586 personas, ha probado que cerca del 4,5% de los encuestados habían sido sometidos a una adenoidectomía. La prevalencia de la adenoidectomía aumentaba con el nivel social (del 2,6 al 7,8%), la renta y el nivel escolar. Disminuía en los niños no escolarizados, y si no se disponía de cobertura social complementaria.

Conclusiones

La rinofaringitis aguda infantil es una infección vírica benigna que está favorecida por la inmadurez del sistema inmunitario a partir de los 3-6 meses y hasta los 12-18 meses. En general, esta infección se cura de forma espontánea y sólo precisa un tratamiento sintomático que consiste sobre todo en la administración de antálgicos y antipiréticos, así como en lavados de las fosas nasales con suero salino isotónico o hipertónico. No se hallan indicados los AINE ni los corticoides por vía general, ni los corticoides locales por vía nasal.

Los antibióticos no se recomiendan en las formas agudas no complicadas, ya que no se ha demostrado su eficacia ni en la reducción de los síntomas ni en la prevención de las complicaciones. Por otra parte, su uso sistemático entraña el riesgo de efectos secundarios y de selección de cepas bacterianas resistentes. Sólo el temor de complicaciones infecciosas bacterianas justifica el tratamiento antibiótico. Estas complicaciones se deben considerar si persisten, reaparecen o se agravan los signos clínicos, o si surgen síntomas evocadores de alguna complicación infecciosa (otalgias, otorrea, algiás faciales, inflamación de los tejidos blandos periorbitarios, conjuntivitis, adenopatías fluctuantes). El carácter purulento de las secreciones, la existencia de fiebre o de adenopatías no fluctuantes no son sinónimos de infección bacteriana ni justifican el uso de antibióticos. Se debe informar a los padres de los signos de alarma que hacen necesaria una nueva consulta.

Se están desarrollando antivíricos. Los resultados obtenidos con algunos de ellos son prometedores, tanto en el ámbito del tratamiento como en el marco de la prevención de las rinofaringitis.

Ante las rinofaringitis recidivantes hay que buscar, y si es posible erradicar, ciertos factores de riesgo: asistencia frecuente a un colectivo de niños, tabaquismo pasivo, polución atmosférica, reflujo gastroesofágico, carencia de hierro. La alergia raramente está implicada en los niños. La búsqueda de un déficit inmunitario, una mucoviscidosis o una discinesia ciliar resulta inútil en caso de rinofaringitis aisladas, con menos de diez episodios anuales, en las que se conserve el estado general entre dos episodios y no se altere la curva del peso. Aparte de las complicaciones infecciosas o respiratorias obstructivas, las rinofaringitis infantiles recidivantes no constituyen una indicación de la adenoidectomía.

Bibliografía

- [1] Ackerman BD. Treatment of undifferentiated respiratory infections in infants. *Clin Pediatr* 1968; 7: 391-395
- [2] Adda PA, Maire A, Verroust P, Gilbert S. Antibiothérapie dans la rhinopharyngite simple de l'enfant. *Rev Prat Méd Gén* 2003; 593: 1721-1724
- [3] Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Indications des examens préopératoires Paris: ANDEM, 1992
- [4] Anderson LJ, Parker RA, Strikas RA, Farrar JA, Gangarosa EJ, Keyserling HL, Sikes RK. Day-care center attendance and hospitalization for lower respiratory tract illness. *Pediatrics* 1988; 82: 300-308
- [5] Antibiothérapie par voie générale en pratique courante: infections ORL et respiratoires basses. Recommandations de l'Agence du Médicament (AFFAPS) Adresse internet
- [6] Arola M, Ziegler T, Ruuskanen O. Respiratory virus infection as a cause of prolonged symptoms in acute otitis media. *J Pediatr* 1990; 116: 697-701
- [7] Arruda E, Pitkäranta A, Witek TJJr, Doyle CA, Hayden FG. Frequency and natural history of rhinovirus infections in adults during autumn. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2864-2868
- [8] Ball TM, Holberg CJ, Aldous MB, Martinez FD, Wright AL. Influence of attendance at day care on the common cold from birth through 13 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 121-126
- [9] Baquero F. Trends in antibiotic resistance of respiratory pathogens: an analysis and commentary on a collaborative surveillance study. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 117-132
- [10] Bardin PG, Fraenkel DJ, Sanderson G, Dorward M, Lau LC, Johnston SL et al. Amplified rhinovirus colds in atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 457-464
- [11] Barry B, Decret D. La flore respiratoire normale de l'adulte. Gehanno P, Leophonte P, Mouton Y, eds. *La colonisation microbienne des voies respiratoire* Paris: John Libbey Eurotext, 1995; 11-16
- [12] Beaudry JM, Dufour R, Marcoux S. Relation between infantfeeding and infections: how good is the evidence. *J Pediatr* 1995; 126: 191-197
- [13] Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998; 338: 1405-1412
- [14] Blomqvist S, Roivainen M, Puhakka T, Kleemola M, Hovi T. Virological and serological analysis of rhinovirus infections during the first two years of life in a cohort of children. *J Med Virol* 2002; 66: 263-268
- [15] Bodor FF, Marchant CD, Shurin PA, Barenkamp SJ. Bacterial etiology of conjunctivitis-otitis media syndrome. *Pediatrics* 1985; 76: 26-28
- [16] Boudewyns AN, Van de Heyning PH. Obstructive sleep apnea syndrome in children. An overview. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1995; 49: 275-279
- [17] Carbon C. Rhinopharyngites. *Rev Prat Méd Gén* 1999; 452: 407-410
- [18] Chant K, Murphy E, Lyle D, Nudd B, Isaacs D, Starte D et al. Guidelines on the management of paediatric middle ear disease. *Med J Aust* 1993; 159: S1-8
- [19] Cherry JD. The common cold. *Pediatric infectious diseases* Feigin and Cherry, 1992; 155-161
- [20] Chonmaitee T, Owen MJ, Howie VM. Respiratory viruses interfere with bacteriologic response to antibiotic in children with acute otitis media. *J Infect Dis* 1990; 162: 546-549
- [21] Cohen R. Enquête nationale sur les critères de prescription d'une antibiothérapie dans les rhinopharyngites en pédiatrie de ville. *Ann Pédiatr* 1992; 3: 195-201
- [22] Cohen R, Begue P, Reinert P. Flore rhinopharyngée de l'enfant normal. Gehanno P, Leophonte P, Mouton Y, eds. *La colonisation microbienne des voies respiratoires* Paris: John Libbey, Eurotext, 1995; 17-25
- [23] Collet JP, Burtin P, Kramer MS, Floret D, Bossard N, Ducruet T. Type of day-care setting and risk of repeated infections. *Pediatrics* 1994; 94: 997-999

- [24] Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1991; 22: 249-256
- [25] Cronk GO, Nauman DE, McDermott H, Menter P, Swift MB. A controlled study of the effect of oral penicillin G in the treatment of non specific upper respiratory infections. *Am J Med* 1954; 16: 804-809
- [26] Crowe JE Jr. Respiratory syncytial virus vaccine development. *Vaccine* 2001; 20 suppl1: S32-S37
- [27] Crowe JE Jr, Williams JV. Immunology of viral respiratory tract infection in infancy. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4: 112-119
- [28] De Saint-Hardouin G, Golgewitch M, Kemeny G, Rufat P, Perrone C. Evaluation de la pression des parents sur les médecins pour la prescription des antibiotiques dans les infections ORL de l'enfant en ville. *Méd Mal Infect* 1997; 27: 372-378
- [29] Dick EC, Jennings LC, Mink KA, Wartgow CD, Inhorn SL. Aerosol transmission of rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1987; 156: 442-448
- [30] Di Franza JR, Leu RA. Morbidity and mortality in children associated with the use of tobacco products by other people. *Pediatrics* 1996; 97: 560-568
- [31] Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med* 1982; 307: 580-584
- [32] Douglas RG Jr, Lindgren KM, Couch RB. Exposure to cold environment and rhinovirus common cold: failure to demonstrate effect. *N Engl J Med* 1968; 279: 742-747
- [33] Douglas RM, Moore BW, Miles HB, Davies LM, Graham NM, Ryan P et al. Prophylactic efficacy of intranasal alpha-2 interferon against rhinovirus infections in the family setting. *N Engl J Med* 1986; 314: 65-70
- [34] Douglas RM, Chalker EB, Treacy B. Vitamin C for preventing and treating the common cold (Cochrane Review). Oxford: Update Software, 2002; The Cochrane Library, Issue 2
- [35] Doyle WJ, Skoner DP, Hayden F, Buchman CA, Seroky JT, Fireman P. Nasal and otologic effects of experimental influenza A virus infection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 59-69
- [36] Drews AL, Atmar RL, Glezen WP, Baxter BD, Piedra PA, Greenberg SB. Dual respiratory virus infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1421-1429
- [37] Dutau G. Le tabagisme passif chez l'enfant. Plus rien à démontrer, il faut agir. *Méd Général* 1999; 1852: 6-17
- [38] Dutau G. Guide pratique des infections respiratoires récidivantes chez l'enfant. Paris: MMI Éditions-Masson, 2001
- [39] Engel JP. Viral upper respiratory infections. *Semin Respir Infect* 1995; 10: 3-13
- [40] Etzel RA, Pattishal EN, Halley NJ, Fletcher RH, Hendersen FW. Passive smoking and middle ear effusion among children in day care. *Pediatrics* 1992; 90: 228-232
- [41] Fauroux B, Clement A, Tournier G. Pollution atmosphérique et allergie respiratoire de l'enfant. *Ann Pédiatr* 1997; 44: 342-348
- [42] Frick OL, German DF, Mills J. Development of allergy in children. I. Association with virus infections. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 228-241
- [43] Gates GA. Adenoidectomy for otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol [suppl]* 1994; 163: 54-58
- [44] Gehanno P. Antibiothérapie et otite moyenne aiguë. *J Fr Otorhinolaryngol* 1992; 41: 431-434
- [45] Gigliotti F, Williams WT, Hayden FG, Hendley O, Benjamin J, Dickens M et al. Etiology of acute conjunctivitis in children. *J Pediatr* 1981; 98: 531-536
- [46] Girard F, Tournier G. Influence du mode de vie, du stress et de l'environnement sur les infections respiratoires récidivantes. *Lettre ORL Chir Cervicofac* 1995; 197 suppl: 1-12
- [47] Ghosh S, Champlin R, Couch R, Englund J, Raad I, Malik S et al. Rhinovirus infections in myelosuppressed adult blood and marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 528-532
- [48] Glueck R. Pre-clinical and clinical investigation of the safety of a novel adjuvant for intranasal immunization. *Vaccine* 2001; 20 suppl1: S42-S44
- [49] Gwaltney JM Jr, Moskalski PB, Hendley JO. Hand-to-hand transmission of rhinovirus colds. *Ann Intern Med* 1978; 88: 463-467
- [50] Gwaltney JM Jr, Hayden FG. Psychological stress and the common cold. *N Engl J Med* 1992; 326: 644-645
- [51] Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994; 330: 25-30
- [52] Gwaltney JM Jr, Druce HM. Efficacy of brompheniramine maleate for the treatment of rhinovirus colds. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1188-1194
- [53] Gwaltney JM Jr. The common cold. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases* Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 651-665
- [54] Gwaltney JM Jr, Winther B, Patrie JT, Hendley JO. Combined antiviral-antimediator treatment for the common cold. *J Infect Dis* 2002; 186: 147-154
- [55] Hardy LM, Traisman HS. Antibiotics and chemotherapeutic agents in the treatment of uncomplicated respiratory infections in children. *J Pediatr* 1956; 48: 146-156
- [56] Hayden FG, Gwaltney JM Jr. Intranasal interferon-alpha2 treatment of experimental rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1984; 150: 174-180
- [57] Hayden FG, Kaiser DL, Albrecht JK. Intranasal recombinant alpha-2b interferon treatment of naturally occurring common colds. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 224-230
- [58] Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989; 321: 1696-1702
- [59] Hayden FG, Diamond L, Wood PB, Korts DC, Wecker MT. Effectiveness and safety of intranasal ipratropium bromide in common colds: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 89-97
- [60] Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341: 1336-1343
- [61] Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliot MJ, Hammond JM et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med* 2000; 343: 1282-1289
- [62] Hayden FG, Coats T, Kim K, Hassman HA, Blatter MM, Zhang B et al. Oral pleconaril treatment of picornavirus-associated viral respiratory illness in adults: efficacy and tolerability in phase II clinical trials. *Antivir Ther* 2002; 7: 53-65
- [63] Heikkinen T, Ruuskanen O. Temporal development of acute otitis media during upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 659-661
- [64] Heikkinen T, Ruuskanen O, Ziegler T, Waris M, Puhakka H. Short-term use of amoxicillin-clavulanate during upper respiratory tract infection for prevention of acute otitis media. *J Pediatr* 1995; 126: 313-316
- [65] Heikkinen T, Ruohola A, Ruuskanen O, Waris M, Uhari M, Hammarstrom L. Intranasally administered immunoglobulin for the prevention of rhinitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 367-372
- [66] Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 1999; 340: 260-264
- [67] Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003; 361: 51-59
- [68] Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 986-991
- [69] Hoagland RJ, Deitz EN, Myers PW, Cosand HC. Aureomycin in the treatment of the common cold. *N Engl J Med* 1950; 243: 773-775
- [70] Howie JG, Clark GA. Double-blind trial of early demethylchlortetracycline in minor respiratory illness in general practice. *Lancet* 1970; 2: 1099-1102
- [71] Hsu PH, Pithavala YK, Gersten M, Penning CA, Kerr BM. Pharmacokinetics and safety of an antiviral agent, rupintrivir, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 392-397
- [72] Ingvarsson L, Lundgren K, Ursing J. The bacterial flora in the nasopharynx of healthy children. *Acta Otolaryngol [suppl]* 1982; 386: 94-96
- [73] Inoue KI, Takano H, Yoshikawa T. Comments on the common cold. *Lancet* 2003; 361: 782
- [74] Jacobs A. Iron deficiency: non haematological effects. *Clin Haematol* 1982; 11: 353-364
- [75] Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995; 310: 1225-1229
- [76] Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293-298
- [77] Kaiser L, Lew D, Hirschel B, Auckenthaler R, Morabia A, Heald A et al. Effects of antibiotic treatment in the subset of common-cold patients who have bacteria in nasopharyngeal secretions. *Lancet* 1996; 347: 1507-1510
- [78] Kaiser L, Crump CE, Hayden FG. In vitro activity of pleconaril and AG7088 against selected serotypes and clinical isolates of human rhinoviruses. *Antiviral Res* 2000; 47: 215-220
- [79] Kaiser L, Keene ON, Hammond JM, Elliott M, Hayden FG. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3234-3240
- [80] Kraemer MJ, Richardson MA, Weiss NS, Furukawa CT, Shapito GG, Pierson WE et al. Risk-factors for persistent middle-ear effusions. Otitis media, catarrh, cigarette smoke exposure, and atopy. *JAMA* 1983; 249: 1022-1025
- [81] Kristinsson KG, Hjalmarsdottir MA, Gudnason T. Epidemiology of penicillin resistant pneumococci (PRP) in Iceland. Hope for the future? ICAAC 95. [abstract C9].
- [82] Kukukbay H, Yakinci C, Kukukbay FZ, Turgut M. Serum vitamine A and betacarotene levels in children with recurrent acute respiratory infections and diarrhea in Malaya. *J Trop Pediatr* 1997; 43: 337-340
- [83] Lecomte T, Mizrahi A, Mizrahi A. Impact des variables démographiques et socio-économiques sur quelques interventions chirurgicales. Enquête sur la santé et les soins médicaux 1991-1992. Paris: CREDES, 1995
- [84] Lee MS, Greenberg DP, Yeh SH, Yogev R, Reisinger KS, Ward JI et al. Antibody responses to bovine parainfluenza virus type 3 (PIV3) vaccination and human PIV3 infection in young infants. *J Infect Dis* 2001; 184: 909-913
- [85] Lenoir G, Pichot V. Rhino-pharyngite simple de l'enfant de 6 mois à 6 ans. *J Pédiatr Puér* 1990; 3: 67-73
- [86] Leroux P. Allergie respiratoire et pollution atmosphérique en pédiatrie. *Arch Pédiatr* 1999; 6 suppl1: S39-S47
- [87] Lowenstein SR, Parrino TA. Management of the common cold. *Adv Intern Med* 1987; 32: 207-233
- [88] Lukens JN. Iron deficiency and infection. *Am J Dis Child* 1975; 129: 160-162
- [89] Mäkelä MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimäki M et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 539-542
- [90] Manac'h Y, Narcy P. Rhinopharyngites. *Encycl Méd Chir* 1981; 9(Elsevier SAS, Paris). Oto-rhinolaryngologie 20-510-A-10
- [91] Marshall I. Zinc for the common cold (Cochrane Review). Oxford: Update Software, 2002; The Cochrane Library, Issue 2
- [92] McBride TP, Doyle WJ, Hayden FG, Gwaltney JM Jr. Alterations of the eustachian tube, middle ear, and nose in rhinovirus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 1054-1059
- [93] McConnochie KM, Rochman KJ, Liptak GS. Hospitalization for lower respiratory tract illness in infants: variations in rates among counties in New-York state and areas within Monroe county. *J Pediatr* 1995; 126: 220-229
- [94] Melchart D, Linde K, Fischer P, Kaesmayr J. Echinacea for preventing and treating the common cold (Cochrane Review). Oxford: Update Software, 2002; The Cochrane Library, Issue 2
- [95] Milner AD, Murray M. Acute bronchiolitis in infancy: treatment and prognosis. *Thorax* 1989; 44: 1-5
- [96] Moneret-Vautrin DA, Wayoff M, Kanny G. Le système immunitaire local rhino-sinusal. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1992; 109: 162-166
- [97] Monto AS, Ullman BM. Acute respiratory illness in an American community: the Tecumseh study. *JAMA* 1974; 227: 164-169
- [98] Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community: frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect* 1993; 110: 145-160
- [99] Monto AS. Studies of the community and family: acute respiratory illness and infection. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 351-373
- [100] Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM Jr, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 31-35

- [101] Nancy P. Faut-il opérer les végétations et les amygdales chez l'enfant?. *Concours Méd* 1990; 112: 1666-1670
- [102] National health and medical research council Treatment of obstructive sleep apnea. Canberra: NHMRC, Australian Health Technology Advisory Committee, 1993
- [103] Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, Jackson LA, Gorse GJ, Belshe RB et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 137-144
- [104] Nicholson KG, Hay AJ, eds. *Textbook of influenza* Oxford: Blackwell Science, 1998; 219-264
- [105] Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, Trotter S, Carewicz O, Mercier CH et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1845-1850
- [106] Niemela M, Uhari M, Mottonen M. A pacifier increases the risk of recurrent acute otitis media in children in day care centers. *Pediatrics* 1995; 96: 884-888
- [107] Nissen MD, Siebert DJ, Mackay IM, Sloots TP, Withers SJ. Evidence of human metapneumovirus in Australian children. *Med J Aust* 2002; 176: 188
- [108] Olives JP. L'alimentation du jeune enfant. Dutau G ed. *L'enfant de la naissance à 6 ans* Toulouse: Privat, 1999; 86-95
- [109] Olivier C, Bingen E, Mallet E, Boucot I, Pappo M. Prise en charge des otites de l'enfant en Europe. *Méd Mal Infect* 1997; 27 suppl: S25-S32
- [110] Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PG, Papi A, Leir SH, Fraenkel DJ et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000; 181: 1875-1884
- [111] Paradise JL, Elster BA, Tan L. Evidence in infants with cleft palate that breast milk protects against otitis media. *Pediatrics* 1994; 94: 853-860
- [112] Peret TC, Boivin G, Li Y, Couillard M, Humphrey C, Osterhaus AD et al. Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. *J Infect Dis* 2002; 185: 1660-1663
- [113] Pitkäranta A, Virolainen A, Jero J, Arruda E, Hayden FG. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1998; 102: 291-295
- [114] Pitkäranta A, Starck M, Savolainen S, Poyry T, Suomalainen I, Hyypia T et al. Rhinovirus RNA in the maxillary sinus epithelium of adult patients with acute sinusitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 909-911
- [115] Puhakka T, Mäkelä MJ, Alanen A, Kallio T, Korsoff L, Arstila P et al. Sinusitis in the common cold. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 403-408
- [116] Reinert P, Nancy P, Paliwoda A, Rouffiac E. Évaluation de l'association pivalate de tixocortolnéomycine versus placebo (excipient) dans la rhinopharyngite aiguë de l'enfant. *Ann Pédiatr* 1991; 38: 2-7
- [117] Reinert P. Infections à répétition: facteur d'adaptation ou rôle délétère?. Gehanno P, Léophonte P, Mouton Y, eds. *Temps, espace et infections* Paris: Éditions EDK, 1997; 13-17
- [118] Romanet P, Morizot B. Rhinopharyngites. *Encycl Méd Chir* 1994; 8(Elsevier SAS, Paris), Oto-rhinolaryngologie, 20-510-A-10
- [119] Rosenstein N, Phillips WR, Gerber MA, Marcy SM, Schwartz B, Dowell SF. The Common Cold - Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998; 101 suppl: 181-184
- [120] Ruohola A, Heikkinen T, Waris M, Puhakka T, Ruuskanen O. Intranasal fluticasone propionate does not prevent acute otitis media during viral upper respiratory infection in children. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 467-471
- [121] Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up until 17 years old. *Lancet* 1995; 346: 1065-1069
- [122] Schiff GM, Sherwood JR. Clinical activity of pleconaril in an experimentally induced coxsackievirus A21 respiratory infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 0-6
- [123] Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings (Cochrane Review). Oxford: Update Software, 2002; The Cochrane Library, Issue 2
- [124] Senez B, Laugier J. Indications de l'adénoïdectomie et/ou de l'amygdalectomie chez l'enfant. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1998; 115 suppl1: S22-S45 Groupe de travail réuni par l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES)
- [125] Seppälä H, Klaukka T, Lehtonen R, Nenonen E, Huovinen P. The Finnish Study group for Antimicrobial resistance. Out-patient use of erythromycin: link to increased erythromycin resistance in group A streptococci. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1378-1385
- [126] Skiadopoulos MH, Tatem JM, Surman SR, Mitcho Y, Wu SL, Elkins WR et al. The recombinant chimeric human parainfluenza virus type 1 vaccine candidate, rHPIV3-1cp45, is attenuated, immunogenic, and protective in African green monkeys. *Vaccine* 2002; 20: 1846-1852
- [127] Smith MB, Feldman W. Over-the-counter cold medications: a critical review of clinical trials between 1950 and 1991. *JAMA* 1993; 269: 2258-2263
- [128] Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française Société Française d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale Société Française de Pédiatrie Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique Les infections ORL. *Méd Mal Infect* 1996; 26 suppl: 1-810^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse
- [129] Soyka LF, Robinson DS, Lachant N, Monaco J. The misuse of antibiotics for treatment of upper respiratory infections in children. *Pediatrics* 1975; 55: 552-556
- [130] Sperber SJ, Sorrentino JV, Riker DK, Hayden FG. Evaluation of an alpha agonist alone and in combination with a nonsteroidal antiinflammatory agent in the treatment of experimental rhinovirus colds. *Bull N Y Acad Med* 1989; 65: 145-160
- [131] Stone JP. Comments on the common cold. *Lancet* 2003; 361: 783
- [132] Tapiainen T, Luotonen L, Kontiokari T, Renko M, Uhari M. Xylitol administered only during respiratory infections failed to prevent acute otitis media. *Pediatrics* 2002; 109: e19
- [133] Taylor B, Abbot GD, Kerr MM, Fergusson DM. Amoxicillin and co-trimoxazole in presumed viral respiratory infections in childhood; a placebo controlled trial. *Br Med J* 1977; 2: 552-554
- [134] The Mist Study Group Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998; 352: 1877-1881
- [135] Todd JK, Todd N, Dammato J, Todd W. Bacteriology and treatment of purulent nasopharyngitis: a double-blind, placebo controlled evaluation. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3: 226-232
- [136] Townsend E. Chemoprophylaxis during respiratory infections in a private pediatric practice. *Am J Dis Child* 1960; 99: 566-573
- [137] Townsend E, Radebaugh JF. Prevention of complications of respiratory illnesses in pediatric practice. *N Engl J Med* 1962; 266: 683-689
- [138] Turner RB. The epidemiology, pathogenesis and treatment of the common cold. *Semin Pediatr Infect Dis* 1995; 6: 57-61
- [139] Turner RB, Weingand KW, Yeh CH, Leedy DW. Association between interleukin-8 concentration in nasal secretions and severity of symptoms of experimental rhinovirus colds. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 840-846
- [140] Turner RB, Wecker MT, Pohl G, Witek TJ, McNally E, St George R et al. Efficacy of tremacamra, a soluble intercellular adhesion molecule 1, for experimental rhinovirus infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 281: 1797-1804
- [141] Turner RB, Cetnarowski WE. Effect of treatment with zinc gluconate or zinc acetate on experimental and natural colds. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1202-1208
- [142] Ueda D, Yoto Y. The ten-day mark as a practical diagnostic approach for acute paranasal sinusitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 576-579
- [143] Van den Abbeele T, Sauvaget E, Faure C, Nancy P. Reflux gastro-oesophagien et pathologie rhino-sinusienne de l'enfant. *Cah ORL* 2001; 36: 300-306
- [144] Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-724
- [145] Von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358-364
- [146] Wald ER, Dashefsky B, Byers C, Guerra N, Taylor F. Frequency and severity of infections in day care. *J Pediatr* 1988; 112: 540-546
- [147] Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 1991; 87: 129-133
- [148] Wald ER. Purulent nasal discharge. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 329-333
- [149] Wald ER. Sinusitis in children. *N Engl J Med* 1992; 326: 319-323
- [150] Walters T. Effects of iron therapy on phagocytosis and bactericidal activity in neutrophils of iron deficiency infants. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 877-882
- [151] Waris M, Ziegler T, Kivivirta M, Ruuskanen O. Rapid detection of respiratory syncytial virus and influenza A virus in cell cultures by immunoperoxidase staining with monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1159-1162
- [152] Wayoff M, Freche C. Immunologie et allergologie en ORL. Rapport de la société française d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale. Paris: Arnette, 1986
- [153] Welliver RC. The common cold. Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and practice of pediatric infectious diseases* London: Churchill Livingstone, 1997; 197-200
- [154] Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 748-754
- [155] Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 127-133
- [156] Winther B, Brofeldt S, Gronborg H, Mygind N, Pedersen M, Vejlsgaard R. Study of bacteria in the nasal cavity and nasopharynx during naturally acquired common colds. *Acta Otolaryngol* 1984; 98: 315-320
- [157] Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, Turner RB, Hendley JO. Sites of rhinovirus recovery after point inoculation of the upper airway. *JAMA* 1986; 256: 1763-1767
- [158] Winther B, Arruda E, Witek TJ, Marlin SD, Tsianco MM, Innes DJ et al. Expression of ICAM-1 in nasal lavage fluid during human experimental rhinovirus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 131-136
- [159] Zhu Z, Tang W, Ray A, Wu Y, Einarsson O, Landry ML et al. Rhinovirus stimulation of interleukin-6 in vivo and in vitro: evidence for nuclear factor beta-dependent transcriptional activation. *J Clin Invest* 1996; 97: 421-430