



Asociación entre el flujo nasal inspiratorio máximo, la anatomía septal y el cuestionario NOSE

Association among peak nasal inspiratory flow, septal anatomy and NOSE questionnaire.

Rogelio Olivares Elizondo,¹ Fernando Pineda Cásarez,² Mariana Durán Ortiz,² César Alfonso Gutiérrez Espinosa,² Javier Merino Sotelo,¹ Antonio Mejía Sánchez¹

¹ Médico residente de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

² Médico adscrito al servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Hospital Regional General Ignacio Zaragoza, ISSSTE, Ciudad de México.

Correspondencia

Rogelio Olivares Elizondo
Rogelio.olivarese@gmail.com

Recibido: 26 de febrero 2026

Aceptado: 27 de julio 2026

Este artículo debe citarse como: Olivares-Elizondo R, Pineda-Cásarez F, Durán-Ortiz M, Gutiérrez-Espinosa CA, Merino-Sotelo J, Mejía-Sánchez A. Asociación entre el flujo nasal inspiratorio máximo, la anatomía septal y el cuestionario NOSE. *An Orl Mex* 2026; 71 (3): 244-252.

PARA DESCARGA

<https://doi.org/10.24245/aorl.v71i3.11044>

<https://otorrino.org.mx>
<https://nietoeditores.com.mx>

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la asociación entre el flujo nasal inspiratorio máximo, la severidad anatómica de la desviación septal según la clasificación de Mladina y la severidad subjetiva de la obstrucción nasal mediante el cuestionario NOSE (evaluación de síntomas de obstrucción nasal).

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico y transversal efectuado entre mayo y noviembre de 2025 con pacientes adultos con obstrucción nasal. Se registraron variables antropométricas y se aplicó el cuestionario NOSE. El flujo nasal inspiratorio máximo se midió en tres ocasiones y se registró el valor más alto. La desviación septal se clasificó mediante los criterios de Mladina y se agrupó por localización anatómica.

RESULTADOS: Se incluyeron 70 pacientes. La media global del flujo nasal inspiratorio máximo crudo fue de 107 ± 23.21 L/min, con diferencias significativas entre los grupos anatómicos ($p = 0.012$). En los modelos multivariados ajustados, la severidad anatómica de la desviación septal se asoció de forma independiente con el logaritmo natural del flujo nasal inspiratorio máximo [$\ln(\text{PNIF})$], que se traduce en reducción del flujo aéreo entre 3 y 13%. El modelo final explicó el 35% de la variabilidad del flujo respiratorio. La severidad subjetiva NOSE no mostró asociación significativa en el modelo ajustado, pero evidenció una correlación positiva moderada con la severidad anatómica.

CONCLUSIONES: El flujo nasal inspiratorio máximo está determinado de manera independiente por la arquitectura anatómica del tabique nasal; la percepción subjetiva de obstrucción por el cuestionario NOSE representa una dimensión clínica complementaria, pero no equivalente.

PALABRAS CLAVE: Obstrucción nasal; tabique nasal; cuestionario.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the association among peak nasal inspiratory flow, the anatomical severity of septal deviation according to Mladina's classification, and the subjective severity of nasal obstruction measured using the NOSE (nasal obstruction symptom evaluation) questionnaire.

MATERIALS AND METHODS: An observational, analytical, cross-sectional study was conducted including adult patients with symptoms of nasal obstruction evaluated from May to November 2025. Anthropometric variables were recorded and the NOSE questionnaire was applied. Peak nasal inspiratory flow was measured in three attempts, and the highest value was recorded. Septal deviation was classified using Mladina's classification and grouped according to anatomical location.

RESULTS: There were included 70 patients. Global mean peak nasal inspiratory flow was of 107 ± 23.21 L/min. Peak nasal inspiratory flow showed differences among anatomical groups ($p = 0.012$). In adjusted models, anatomical severity of septal deviation was independently associated with the natural logarithm of peak nasal inspiratory flow [$\ln(\text{PNIF})$], that translates to a reduction in airflow of between 3 and 13%. The final model explained 35% of the variability in respiratory flow, whereas NOSE severity showed no significant association, but a positive correlation was observed between anatomical severity and subjective severity of nasal obstruction.

CONCLUSIONS: Peak nasal inspiratory flow is primarily determined by septal anatomy, while subjective perception of nasal obstruction represents a partially related but not equivalent dimension.

KEYWORDS: Nasal obstruction; Nasal septum; Questionnaire.

ANTECEDENTES

La obstrucción nasal es uno de los motivos de consulta más frecuentes en Otorrinolaringología y puede afectar de manera significativa la calidad de vida y el desempeño en las actividades diarias. Su fisiopatología es multifactorial e implica componentes anatómicos, funcionales y perceptivos.¹ Entre las causas anatómicas, la desviación septal constituye uno de los hallazgos más comunes y se ha relacionado con cambios en la permeabilidad nasal; cerca del 90% de los pacientes tienen algún tipo de deformidad.² La magnitud con la que la anatomía septal por sí sola determina la función respiratoria nasal continúa siendo motivo de debate por los múltiples factores asociados.³

El flujo nasal inspiratorio máximo es una prueba sencilla, no invasiva y reproducible que permite evaluar de manera objetiva el flujo aéreo nasal durante la inspiración.^{4,5} A diferencia de técnicas más complejas y costosas como la rinomanometría, el flujo nasal inspiratorio máximo cuantifica el flujo inspiratorio máximo alcanzado durante una inspiración forzada a través de ambas fosas nasales y proporciona una estimación global de la función nasal. Diversos estudios han demostrado que los valores de flujo nasal inspiratorio máximo están influidos por factores antropométricos como el sexo y la talla, así como por alteraciones estructurales de la cavidad nasal, lo que ha favorecido su incorporación como método práctico en la evaluación clínica de la obstrucción nasal.⁶

El cuestionario NOSE (*nasal obstruction symptom evaluation*) es una escala validada y ampliamente utilizada para medir la percepción subjetiva de la obstrucción nasal y su repercusión en la calidad de vida.^{7,8} Múltiples estudios han demostrado que la correlación entre escalas subjetivas de obstrucción y mediciones objetivas de la función nasal suele ser limitada o inconsistente,⁹ lo que se traduce en que ambas evalúan dimensiones distintas de la obstrucción nasal.

La clasificación de Mladina permite caracterizar la desviación septal según su morfología y localización anatómica, y se ha utilizado para explorar la relación entre la anatomía septal y los síntomas nasales.¹⁰ No obstante, la evidencia que vincula esta clasificación con mediciones objetivas de flujo nasal, como el flujo nasal inspiratorio máximo, todavía es escasa. Además, pocas investigaciones han estudiado esta relación mediante modelos multivariados que consideren simultáneamente factores anatómicos, antropométricos y subjetivos.

Es fundamental esclarecer cómo se relacionan estos factores en la práctica clínica. Por ello, el propósito de este estudio fue evaluar la asociación entre el flujo nasal inspiratorio máximo, la severidad anatómica de la desviación septal según la clasificación de Mladina y la severidad subjetiva de la obstrucción nasal medida mediante el cuestionario NOSE, utilizando modelos multivariados ajustados por variables antropométricas y clínicas relevantes.

El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre la anatomía septal, la percepción subjetiva de obstrucción nasal y el flujo nasal inspiratorio máximo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal y analítico, efectuado entre mayo y noviembre de 2025 en el Hospital Regional General Ignacio Zaragoza del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

La población de estudio estuvo conformada por mujeres y hombres mayores de 18 años con y sin síntomas clínicos de obstrucción nasal y quienes aceptaron participar previa firma del consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes con antecedente de rinoseptoplastia, septoplastia, cirugía endoscópica de nariz y senos paranasales, cirugía endoscópica de adenomas hipofisarios, diagnóstico de poliposis nasosinusal o rinitis infecciosa activa.

A cada participante se le hizo una evaluación antropométrica que incluyó la medición de talla y peso y el cálculo del índice de masa corporal (IMC) expresado en kg/m². La severidad subjetiva de la obstrucción nasal se evaluó mediante el cuestionario NOSE, instrumento validado que explora la percepción del paciente en relación con la obstrucción nasal y su efecto en la vida diaria. Para el análisis se utilizó una clasificación ordinal de severidad en cinco categorías (0-4).

La evaluación objetiva de la permeabilidad nasal se hizo mediante la medición del flujo nasal inspiratorio máximo utilizando un medidor de flujo nasal (GM Instruments Ltd., Greig House, Annickbank Innovation Campus, Annick Road, Irvine, KA11 4LF, Scotland). Cada participante hizo tres inspiraciones forzadas máximas a través de ambas fosas nasales en posición de pie; se registró el valor más alto de las tres mediciones, expresado en litros por minuto (L/min).

La anatomía septal se evaluó por medio de rinoscopia anterior mediante la clasificación de Mladina, basada en la morfología y localización de la desviación septal. Para el análisis estadístico, los distintos tipos de desviación se agruparon según la localización anatómica predominante en tabique lineal, desviación anterior (Mladina I-II), desviación media (Mladina III-IV) y desviación posterior o compleja (Mladina V-VII).

Aspectos éticos

El estudio se hizo en apego a los principios éticos para la investigación. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el comité correspondiente del Hospital Regional

General Ignacio Zaragoza del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), con folio de registro RPI-HRGIZ-026-2025.

Estadística

El análisis estadístico se hizo con el objetivo de describir la distribución de las variables y evaluar la asociación entre la anatomía septal, la percepción subjetiva de obstrucción nasal y el flujo nasal inspiratorio máximo. La recolección de datos se llevó a cabo por medio del programa Microsoft Excel, Office 2021 (Microsoft Corp., Redmond, WA, Estados Unidos) y posteriormente se importaron y analizaron utilizando el programa libre PSPP 2.0.1 (GNU Project, 2013 Free Software Foundation, Inc.).

Las variables continuas se describieron mediante media y desviación estándar según su distribución. La normalidad se evaluó mediante métodos gráficos y pruebas de normalidad. El flujo nasal inspiratorio máximo mostró una distribución no normal con solapamiento entre grupos de desviación, lo que justifica la transformación mediante logaritmo natural [$\ln(\text{PNIF})$] para hacer análisis multivariados.

Las comparaciones no ajustadas del flujo nasal inspiratorio máximo entre los grupos anatómicos de desviación septal se hicieron mediante la prueba de Kruskal-Wallis. La asociación entre variables ordinales, entre la clasificación anatómica de Mladina por grupos y la severidad subjetiva de obstrucción nasal medida mediante el cuestionario NOSE, se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Para identificar factores asociados de manera independiente al flujo nasal inspiratorio máximo, se construyeron modelos de regresión lineal múltiple utilizando el $\ln(\text{PNIF})$ como variable dependiente. Los modelos se ajustaron por edad, sexo, talla, índice de masa corporal y tabaquismo. Los coeficientes se expresaron como estimadores beta (B) con sus valores de p correspondientes. La colinealidad entre variables independientes se evaluó mediante el factor de inflación de la variancia.

Los rangos esperados de flujo nasal inspiratorio máximo se describieron de manera adicional mediante mediana y percentiles 25-75 (rango intercuartílico), por sexo y por tipo de desviación septal, con fines descriptivos. En todos los análisis se consideró un valor de p menor de 0.05 estadísticamente significativo.

Debido a que se trató de un estudio observacional transversal, no se hicieron procesos de aleatorización, enmascaramiento ni intervenciones terapéuticas, por lo que no se registraron complicaciones relacionadas con el estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis 70 pacientes. No hubo pérdidas durante el periodo de estudio porque todas las mediciones se hicieron en una sola visita. Las características demográficas y clínicas de la población se muestran en el **Cuadro 1**. La muestra estuvo compuesta por hombres y mujeres con límites de edad de 18 y 65 años, con media de 30.25 años.

La severidad de la desviación septal mostró una distribución heterogénea entre los distintos grupos anatómicos, con predominio de las desviaciones anteriores (I-II de la clasificación de Mladina).

Cuadro 1. Demografía y parámetros antropométricos (n = 70)

Sexo, n (%)	
Masculino	40
Femenino	30
Índice de masa corporal (IMC)	
Bajo peso (< 18.5 kg/m ²)	0
Normal (18.5-24.9 kg/m ²)	33
Sobrepeso (25.0-29.9 kg/m ²)	31
Obesidad grado I (30-34.9 kg/m ²)	4
Obesidad grado II (34.9-39.9 kg/m ²)	2
Obesidad grado III (> 40 kg/m ²)	0

Los grados de obstrucción nasal subjetiva evaluados mediante el cuestionario NOSE abarcaron todas las categorías de severidad (desde “sin obstrucción” hasta “obstrucción extrema”) con una desviación estándar de 1.03 (**Cuadro 2**). La categoría reportada con mayor frecuencia fue la de obstrucción nasal leve.

En el análisis no ajustado, el flujo inspiratorio nasal máximo bruto de la muestra mostró una media de 107 L/min. Debido a la alta variabilidad biológica observada en estos datos (desviación estándar = 23.21 L/min), se aplicó una transformación logarítmica para estabilizar la variancia y asegurar la validez de las pruebas estadísticas subsecuentes. Tras esta transformación, el modelo logarítmico demostró una alta precisión metodológica, registrando una desviación estándar de 0.21 y un error estándar de la media de 0.03.

Se observaron diferencias significativas en los valores de flujo nasal inspiratorio máximo entre los grupos de desviación septal mediante la prueba de Kruskal-Wallis ($p = 0.012$); se evidenció un solapamiento considerable entre los rangos intercuartílicos de los distintos tipos anatómicos. **Figura 1**

En los modelos de regresión lineal múltiple, la severidad anatómica se mantuvo como un predictor independiente del ln(PNIF) después de ajustar por edad, sexo, talla, índice de masa

Cuadro 2. Distribución de las desviaciones septales y la obstrucción nasal (n = 70)

Clasificación anatómica de la desviación septal (Mladina)	n
Tabique lineal	21
Desviación anterior	31
Desviación media	6
Desviación posterior-compleja	12
Severidad de la obstrucción nasal (cuestionario NOSE), n (%)	
Sin obstrucción (0)	12
Leve (1)	34
Moderada (2)	17
Severa (3)	2
Extrema (4)	5

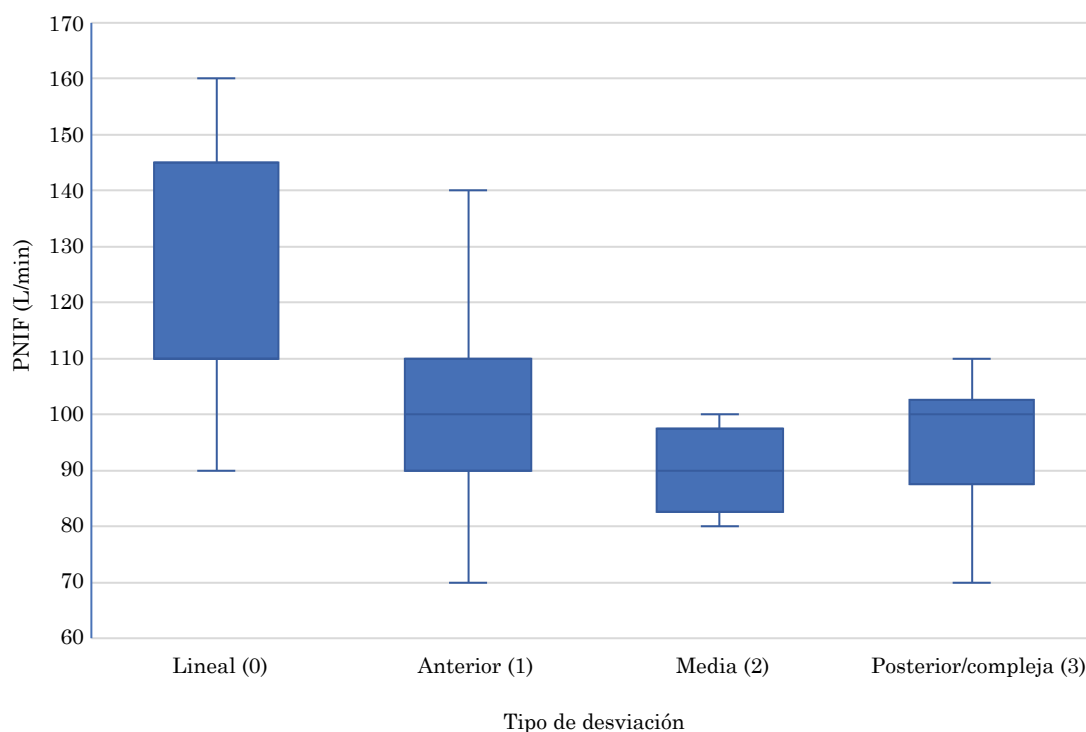


Figura 1

Flujo nasal inspiratorio máximo (PNIF) según el tipo de desviación septal.

corporal y tabaquismo. El coeficiente de regresión arrojó un valor $B = -0.08$, con un intervalo de confianza del 95% de -0.13 a -0.03 ($p = 0.003$). Al no incluir el valor nulo (cero), este intervalo confirma que la desviación septal ejerce un efecto negativo directo en el flujo respiratorio, lo que provoca una reducción estimada del 3 al 13% en el $\ln(\text{PNIF})$.

El modelo mostró una R cuadrada ajustada de 0.35, lo que demuestra científicamente que la desviación septal como variable predictora explica, aproximadamente, el 35% de la variabilidad del flujo nasal inspiratorio máximo, lo que confirma un tamaño de efecto moderado y clínicamente relevante. En contraste, la severidad subjetiva medida por el cuestionario NOSE no mostró asociación significativa con el $\ln(\text{PNIF})$ cuando se incluyó en los modelos ajustados. **Cuadro 3**

El análisis de rangos esperados de flujo nasal inspiratorio máximo mostró valores más altos en pacientes con tabique lineal y una disminución progresiva en los grupos con desviaciones anteriores y medias. Existe un amplio solapamiento de los rangos intercuartílicos entre categorías. Asimismo, aunque la mediana del flujo nasal inspiratorio máximo fue similar entre hombres y mujeres, hubo mayor dispersión hacia valores altos en el grupo masculino. **Cuadros 4 y 5**

Cuadro 3. Modelo de regresión lineal múltiple

Variable	B	p	IC95%	R2 ajustada
Mladina	-0.08	0.003	-0.13 a -0.03	0.35

Cuadro 4. Mediana del flujo nasal inspiratorio máximo por sexo

Sexo	Flujo nasal inspiratorio máximo, mediana (P25-P75), L/min
Mujeres	105 (90-110)
Hombres	105 (90-140)

Cuadro 5. Análisis de intervalos esperados del flujo nasal inspiratorio máximo

Tipo de desviación	Flujo nasal inspiratorio máximo, mediana (P25-P75), L/min
Lineal (0)	110 (105-150)
Anterior (1)	100 (90-110)
Media (2)	90 (80-100)
Posterior-compleja	100 (85-105)

Por último, se identificó una correlación positiva y estadísticamente significativa entre la severidad anatómica de la desviación septal y la severidad subjetiva de la obstrucción nasal (Spearman $\rho = 0.324$; $p = 0.006$), lo que indica que mayores grados de desviación septal se asociaron de forma directa con mayor percepción de obstrucción nasal por parte del paciente.

DISCUSIÓN

Este estudio aporta evidencia de que el flujo nasal inspiratorio máximo está influido de manera predominante por la anatomía septal porque la severidad de la desviación septal categorizada por medio de la clasificación de Mladina y agrupada por localización se mantuvo como predictor independiente del ln(PNIF) tras ser ajustada por variables antropométricas y tabaquismo. Hasta el día de hoy, existen pocos trabajos de investigación que comparen de forma directa el flujo nasal inspiratorio máximo según el tipo de desviación septal por medio de la clasificación de Mladina. A diferencia de otros estudios, este análisis toma en cuenta un grupo con tabique lineal y contrasta las diferencias entre los pacientes con algún tipo de desviación y sujetos sin deformidad septal.¹¹

La configuración estructural del tabique desempeña un papel determinante en la capacidad de generar flujo inspiratorio máximo. Sin embargo, la anatomía septal por sí sola no explica completamente la variabilidad funcional nasal, lo que es consistente con la influencia adicional de factores, como el área de la válvula nasal, los cornetes, la mucosa nasal y neurosensoriales descritos en la bibliografía. En el estudio de Dor-Wojnarowska y su grupo (2021) se encontró que las mediciones de flujo nasal inspiratorio máximo mejoran con la administración tópica de oximetazolina en, aproximadamente, un 14% respecto de sus mediciones basales.¹²

En contraste, la ausencia de asociación significativa entre la severidad según el cuestionario NOSE y el flujo nasal inspiratorio máximo respalda la evidencia previa que muestra limitación entre medidas objetivas de flujo nasal y la percepción subjetiva de obstrucción. Esto muestra que el cuestionario NOSE refleja dimensiones relacionadas con la experiencia sintomática percibida por el paciente. Desde el punto de vista clínico, estos resultados apoyan la interpretación complementaria sobre los métodos objetivos y subjetivos en la evaluación de pacientes con obstrucción nasal, tal como lo describen Lipan y su grupo (2013).¹³

Se observó una correlación positiva entre la severidad anatómica y la percepción de la obstrucción, por lo que la anatomía influye en la percepción de los síntomas; sin embargo, no es el único determinante. Este hallazgo contribuye a la integración de los componentes estructurales y perceptivos dentro de un mismo marco fisiopatológico, en el que la anatomía condiciona los síntomas, pero no predice de manera directa la función máxima medida por el flujo nasal inspiratorio máximo.

Entre las fortalezas del estudio está el uso combinado de una medida objetiva simple y reproducible, una escala subjetiva validada y una clasificación anatómica detallada, analizadas mediante modelos multivariados que controlaron posibles factores de confusión. Sin embargo, existen limitaciones que deben considerarse. El diseño transversal impide establecer relaciones causales y el tamaño muestral, aunque adecuado para los análisis realizados, limita la exploración de subgrupos específicos de desviación septal. Además, el flujo nasal inspiratorio máximo evalúa el flujo máximo global y no distingue entre contribuciones de cada fosa nasal ni entre componentes estructurales y mucosos de la resistencia aérea.

CONCLUSIONES

La anatomía septal mostró ser determinante en el flujo nasal inspiratorio máximo, mientras el cuestionario NOSE no se asoció de forma significativa con este parámetro objetivo. Si bien existe una correlación moderada entre la severidad anatómica y la percepción subjetiva de obstrucción, los resultados indican que el flujo nasal inspiratorio máximo constituye una medida funcional principalmente determinada por factores estructurales, mientras que la percepción de obstrucción nasal involucra componentes adicionales que no son capturados por las mediciones de flujo inspiratorio nasal máximo. Estos resultados obtenidos subrayan la importancia de una evaluación integral en todos los pacientes con obstrucción nasal. Conocer los rangos estimados por sexo del flujo inspiratorio máximo utilizando el inspirómetro de flujo nasal permite continuar innovando en la investigación relacionada con la obstrucción nasal y cualquier cirugía que modifique la anatomía de la nariz. Este estudio aporta información útil que repercute en las actividades clínicas, quirúrgicas y de investigación, por lo que es la base para perfeccionar la investigación relacionada con el flujo nasal inspiratorio con métodos económicos y de fácil acceso para cualquier hospital del país en los pacientes con enfermedad nasal en la población mexicana.

REFERENCIAS

1. Altidor A, Ferri FA, Bakhos F, Mascaro-Pankova A. Functional rhinoplasty. *Cureus* 2023; 15 (9): 1-8. <https://doi.org/10.7759/cureus.45993>
2. Mladina R, Cujic E, Subarić M VK. Nasal septal deformities in ear, nose, and throat patients: An international study. *Am J Otolaryngol* 2008; 29: 75-82. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2007.02.002>
3. Hsu DW, Suh JD. Anatomy and physiology of nasal obstruction. *Otolaryngol Clin North Am* 2018; 51 (5): 853-65. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.05.001>
4. Ottaviano G, Lund VJ, Nardello E, et al. Peak nasal inspiratory flow: A useful and handy tool for the diagnosis of nasal obstruction in the elderly. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2014; 271 (9): 2427-31. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2875-4>
5. Whyte A, Boeddinghaus R. Imaging of adult nasal obstruction. *Clin Radiol* 2020; 75 (9): 688-704. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.07.027>
6. Bermüller C, Kirsche H, Rettinger G, Riechelmann H. Diagnostic accuracy of peak nasal inspiratory flow and rhinomanometry in functional rhinosurgery. *Laryngoscope* 2008; 118 (4): 605-10. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318161e56b>
7. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, et al. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 157-63. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2003.09.016>

8. Portillo-Vásquez AM, Jiménez-Chobillón MA, Santillán-Macías A, et al. Validation of the nasal obstruction symptom evaluation scale in Mexican adults. *Arch Med Res* 2022; 53 (3): 329-35. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.02.002>
9. André RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. 2009; 518-25. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.02042.x>
10. Mladina R, Skitarelić N, Poje G, Šubarić M. Clinical implications of nasal septal deformities. *Balkan Med J* 2015; 32 (2): 137-46. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2015.159957>
11. Ottaviano G, Luca A, Nardello E, et al. Peak nasal inspiratory flow measurement and visual analogue scale in a large adult population. 2019; 44: 541-8. <https://doi.org/10.1111/coa.13329>
12. Dor-Wojnarowska A, Radlińska A, Rabski M, et al. Investigation of repeatability of peak nasal inspiratory flow rate measurements under baseline conditions and after administration of 0.05% oxymetazoline. *Am J Rhinol Allergy* 2022; 36 (1): 41-6. <https://doi.org/10.1177/19458924211015584>
13. Lipan MJ, Most SP. Development of a severity classification system for subjective nasal obstruction. *JAMA Facial Plast Surg* 2013; 15 (5): 358-61. <https://doi.org/10.1001/jamafacial.2013.344>