

Estudio sobre eficacia y seguridad de azitromicina vs amoxicilina + ácido clavulánico en el tratamiento de rinosinusitis bacteriana aguda

Dr. José Luis Vargas-Jiménez,¹ Dr. Alberto de Lago-Acosta,² Dr. Rodolfo Silva-Hernández,²
Dr. Miguel G. Parada-Tapia²

RESUMEN

Introducción. Los medicamentos idóneos para el tratamiento de la rinosinusitis bacteriana aguda (RSBA) son las penicilinas y los macrólidos.

Objetivo. Demostrar que la azitromicina tiene la misma o mejor eficacia que la amoxicilina/ácido clavulánico en la RSBA de los niños.

Metodología. Estudio fase IV (después de aplicar mercadotecnia "post-marketing") comparativo, aleatorizado, prospectivo y experimental en 50 pacientes niños(as) de tres a 11 años con sintomatología de RSBA (25 pacientes por grupo de tratamiento) de acuerdo al Comité de Sinusitis de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello: presencia de dos factores mayores o uno mayor y dos menores de esta patología. La respuesta y la eficacia terapéutica se determinaron con los criterios curación, mejoría o fracaso. Los pacientes recibieron aleatoriamente azitromicina por tres días o amoxicilina + ácido clavulánico por diez días.

Resultados. Todos los pacientes tuvieron factores mayores y menores para el diagnóstico. Al final del tratamiento y del seguimiento, 96% de los pacientes del grupo azitromicina curaron. Del grupo amoxicilina/ácido clavulánico, 92% curaron. Sólo hubo tres eventos adversos, uno en el grupo de azitromicina, no relacionado con el medicamento y dos en el que recibió amoxicilina/ácido clavulánico: dolor abdominal leve y evacuaciones intestinales de consistencia disminuida debida al fármaco.

Conclusiones. La eficacia de la azitromicina y de la amoxicilina/ácido clavulánico es semejante para el tratamiento de la RSBA no complicada en niños. La ventaja del tratamiento abreviado con azitromicina es un factor importante para preferirlo.

Palabras clave: Rinosinusitis bacteriana aguda, azitromicina, amoxicilina-ácido clavulánico, dolor abdominal, evacuaciones disminuidas de consistencia.

ABSTRACT

Introduction. The cornerstone for the treatment of acute bacterial rhinosinusitis (ABRS) is the use of penicillins and macrolides.

Objective. To prove that azithromycin provides the same or better results than amoxicillin / clavulanic acid in children with ABRS.

Methodology. Comparative, randomized, prospective and experimental phase IV study (post-marketing) of 50 patients, 3 to 11 years of age with symptoms of ABRS (25 patients per group of treatment), according to the Sinusitis Committee of the American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, i.e.: the presence of 2 major factors or one major and two minor factors of this pathology. The response and therapeutic effectiveness were determined with the following criteria: cure, improvement or failure. Patients were randomized to receive azithromycin for 3 days or amoxicillin + clavulanic acid for 10 days.

Results. Every patient had major and minor factors of ABRS. At the end of treatment and of follow-up, 96% of patients in the azithromycin group were cured. In the group who received amoxicillin/clavulanate, 92% were cured. There were only 3 instances of side effects, one in the azithromycin group unrelated to the drug and two in the group treated with amoxicillin/clavulanate: mild abdominal pain and loose stools.

Conclusions. Efficacy of azithromycin and amoxicillin/clavulanate is similar for the treatment of uncomplicated ABRS in children. The advantage of a 3 day treatment with azithromycin is an important factor for the adherence.

Key words: Acute bacterial rhinosinusitis, azithromycin, amoxicillin-clavulanic acid, abdominal pain, loose stools.

¹ Investigador principal, Hospital Central del Norte (PEMEX)

² Co-investigadores, Hospital Río de la Loza

Correspondencia: Dr. Miguel Gerardo Parada-Tapia. Calle Adolfo López Mateos 68. Delegación Cuajimalpa, México 05000 DF. Correo electrónico: mparadatapia@yahoo.com.mx Teléfono: (55) 5814-1277

Agradecimiento a: Laboratorios Liomont por su apoyo en la realización del estudio.

Recibido: agosto, 2010. Aceptado: abril, 2011.

Este artículo debe citarse como: Vargas-Jiménez JL, Silva-Hernández R, de Lago-Acosta A, Parada-Tapia MG. Estudio sobre eficacia y seguridad de azitromicina vs amoxicilina + ácido clavulánico en el tratamiento de rinosinusitis bacteriana aguda. Acta Pediatr Mex 2011;32(3):169-174.

www.nietoeditore.com.mx

La rinosinusitis es un padecimiento inflamatorio muy común en todo el mundo. Se estima que su frecuencia es cercana al 14%. En la última década ha aumentado en un 50% y además, es la quinta causa que requiere la prescripción de antimicrobianos.¹

En México se calcula que entre 0.5% y 5.0% de las infecciones de las vías respiratorias altas se complican con rinosinusitis. Un adulto sufre entre dos y tres infecciones virales de vías respiratorias al año, de las cuales 0.5 a 2% se complican de rinosinusitis bacteriana aguda, (RSBA). En niños, se presentan en promedio tres a ocho cuadros virales de vías respiratorias altas y RSBA hasta en 10% de estos casos.¹¹

Para el tratamiento de la rinosinusitis bacteriana aguda se emplean antimicrobianos diversos como penicilinas, amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina/sulbactam o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), cefalosporinas de segunda generación (cefuroxime, cefprozil, cefaclor), macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina), quinolonas (moxifloxacina, levofloxacina) y la clindamicina.⁵ Su uso racional requiere en primer lugar un diagnóstico correcto y un esquema terapéutico abreviado debido a la creciente aparición de resistencia a los antimicrobianos, la mala adherencia a tratamientos prolongados, los efectos adversos a los medicamentos y los altos costos de algunos de ellos.⁶⁻⁹

OBJETIVO

Demostrar que la azitromicina tiene la misma o mejor eficacia que la amoxicilina/ácido clavulánico en la RSBA en niños.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio fase IV comparativo, aleatorizado, abierto, prospectivo y experimental.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron 50 niños(as) de tres a 11 años, 25 de cada sexo, media de edad de 6.8 años que acudieron al Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Central del Norte de PEMEX, con síntomas de rinosinusitis bacteriana aguda y síntomas respiratorios por más de siete a diez días y

menos de cuatro semanas. Tenían dos factores mayores o uno mayor y dos menores de esta patología, de acuerdo a lo señalado por el Comité de Sinusitis de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (AAO-HNS). Factores mayores: dolor/opresión facial, congestión/plenitud facial, obstrucción/bloqueo nasal, rinorrea anterior o posterior, hiposmia/anosmia, presencia de secreción purulenta a la exploración nasal. Factores menores: cefalea, fiebre no aguda, halitosis, fatiga, dolor dental reflejo, tos, plenitud/opresión/dolor en oídos.³

El diagnóstico de rinosinusitis bacteriana aguda generalmente es clínico. La medición de estos factores se hizo a través de puntos: 0= ausente, 1= mínima, 2= moderada, 3= severa.

Los criterios de exclusión fueron: Pacientes con rinosinusitis bacteriana complicada; pacientes con algún tipo de compromiso inmunológico; con alergia o hipersensibilidad a la azitromicina, a la amoxicilina + ácido clavulánico o algún componente de las fórmulas; falta de consentimiento de los padres; haber recibido antimicrobianos en las dos semanas previas al estudio.

Para evaluar la respuesta y eficacia terapéutica se establecieron los siguientes criterios: Curación: Resolución total de la sintomatología al terminar el tratamiento. Mejoría: Resolución parcial de la sintomatología. Fracaso: Persistencia de las manifestaciones clínicas.

A todos los pacientes elegibles se les asignó el tratamiento correspondiente de acuerdo a la tabla de aleatorización: Grupo A con 25 niños: azitromicina 10/mg/kg/día en niños de tres a 11 años de edad durante tres días; Grupo B con 25 niños: amoxicilina/ácido clavulánico 45 mg/kg cada 12 horas durante diez días. Firmó el consentimiento el padre/madre o tutor. A todos los pacientes se les realizó historia clínica y exploración física completa. Los promedios de edad, peso y talla con máximos y mínimos se muestran en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Promedios, mínimos y máximos de datos demográficos de la población incluida

	Peso (Kg)	Talla (m)	Edad
Promedio	26.75	1.21	6.8
Mínimo	13.5	0.91	3
Máximo	59	1.50	11

RESULTADOS

Eficacia

Del grupo de azitromicina, 96% de los pacientes (24) curaron, uno (4%) no respondió al antibiótico por lo que se modificó el esquema antibacteriano.

Del grupo con amoxicilina/ácido clavulánico, 92% de los pacientes (23) curaron; uno tuvo mejoría (4%) y requirió prolongar el antibiótico una semana más; otro (4%) no tuvo respuesta adecuada y requirió cambio de antibiótico (Figura 1).

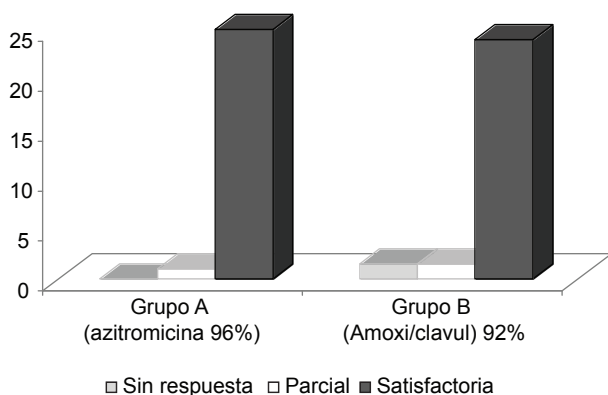


Figura 1. Eficacia del tratamiento.

La evaluación médica de la respuesta al tratamiento se muestra en el Cuadro 2.

El número de pacientes con factores mayores y menores de rinosinusitis bacteriana aguda al inicio (Visita 1) y al final (Visita 2) del tratamiento, en los dos grupos A y B, se muestra en los Cuadros 3 y 4.

Seguridad

Eventos adversos en el grupo A: Un paciente tuvo gastroenteritis con dolor abdominal leve y heces de consistencia disminuida (durante un día). El médico tratante no lo relacionó con el fármaco en prueba y se concluyó que fue de origen alimentario. En el grupo B: Dos pacientes tuvieron dolor abdominal leve y heces de consistencia disminuida (durante un día), debido al fármaco.

ANÁLISIS

La azitromicina pertenece a una generación de antibióticos macrólidos azalidos, con actividad in vitro contra una gran

variedad de bacterias Gram positivas y Gram negativas.^{4,5} Se caracteriza por su asimilación rápida y extensa intracelular, con alta y sostenida concentración del antibiótico en tejidos que con frecuencia exceden la concentración sérica en más de 10 a 100 veces. La azitromicina es captada por los macrófagos, los polimorfonucleares y los fibroblastos, lo que permite la entrega dirigida de la sangre a los tejidos infectados^{9,18}, por lo tanto, su capacidad de reducir la viabilidad de la bacteria aumenta.^{13,14,19} Las concentraciones plasmáticas bajas de la azitromicina no reducen su eficacia.¹⁵

El perfil farmacocinético de la azitromicina le confiere una vida media prolongada (68 horas), lo que permite administrarla una vez al día, acortando el tiempo total de tratamiento.^{16,17}

En pacientes con sinusitis aguda, la concentración de azitromicina en el líquido sinusal va desde 1.33 mg/L, luego de una dosis única de 500 mg, a 2.32 mg/L, después de cinco días de tratamiento. En la sinusitis crónica, la concentración de este antibiótico en el tejido mucoso sinusal es mayor que en el líquido sinusal (1.23 vs 0-41 mg/L, 48 horas después de una dosis única de 500 mg).^{16,19,20}

El ácido clavulánico es un inhibidor de beta-lactamasas con actividad antibacteriana débil. La combinación de amoxicilina con ácido clavulánico restablece la actividad de la amoxicilina contra bacterias productoras de beta-lactamasas. Esto hace de la combinación un fármaco excelente para tratar las infecciones por *Haemophilus influenzae* productor de beta-lactamasas y anaerobios productores de penicilinas. Es de uso general para tratar infecciones como otitis media aguda, rinosinusitis aguda, cistitis bacteriana aguda, gonorrea no complicada y chancro causado por los organismos susceptibles.³⁷

Aunque la RSBA tiene una tasa de resolución espontánea de 60% a los diez días, el tratamiento antibiótico acelera la resolución de los síntomas y eleva hasta 80% la tasa de curación.^{26,28}

Algunos autores prefieren a la amoxicilina como tratamiento de elección de la RSBA.^{34,35} Justifican asociar ácido clavulánico cuando no mejoran los síntomas a las 72 h, en las sinusitis frontales o esfenoidales, en las sinusitis etmoidales complicadas o cuando la sintomatología es muy intensa. En pacientes alérgicos a las penicilinas, o con respuesta inadecuada, recomiendan administrar macrólidos: azitromicina, claritromicina o quinolonas.²⁸

Cuadro 2. Respuesta al tratamiento

<i>Tipo de respuesta</i>	<i>Número de pacientes Grupo A</i>	<i>Porcentaje obtenido Azitromicina</i>	<i>Número de pacientes Grupo B</i>	<i>Porcentaje obtenido Amoxicilina/ácido clavulánico</i>
Satisfactoria	25	96%	25	92%
Parcial al Tx	0	0%	1	4%
Sin respuesta	1	4%	1	4%

Cuadro 3. Presencia de factores mayores al inicio (Visita 1) y al final (Visita 2) del tratamiento

	<i>Dolor / opresión facial</i>	<i>Congestión / plenitud facial</i>	<i>Obstrucción / bloqueo nasal</i>	<i>Rinorrea anterior o posterior</i>	<i>Hiposmia/ anosmia</i>	<i>Presencia de secreción purulenta a la exploración nasal</i>
Grupo A (25 pacientes)						
No. de pacientes y medición de los factores (Visita 1)	03 con 0 07 con 1 15 con 2	04 con 0 03 con 1 18 con 2	01 con 1 15 con 2 09 con 3	02 con 0 01 con 1 20 con 2 02 con 3	21 con 0 04 con 1	25 con 2
No. de pacientes y medición de los factores (Visita 2)	24 con 0 01 con 1	24 con 0 01 con 1	23 con 0 02 con 1	21 con 0 04 con 1	25 con 0	24 con 0 01 con 2
Grupo B (25 pacientes)						
No. de pacientes y medición de los factores (Visita 1)	05 con 0 07 con 1 12 con 2 01 con 3	02 con 1 23 con 2	18 con 2 07 con 3	01 con 0 04 con 1 16 con 2 04 con 3	19 con 0 06 con 1	01 con 1 22 con 2 02 con 3
No. de pacientes y medición de los factores (Visita 2)	24 con 0 01 con 1	24 con 0 01 con 1	22 con 0 03 con 1	20 con 0 05 con 1	25 con 0	23 con 0 02 con 1

Medición de los factores mayores: 0= ausente; 1= mínima; 2= moderada; 3= severa.

Cuadro 4. Factores menores al inicio (Visita 1) y al final (Visita 2) del tratamiento

	<i>Cefalea</i>	<i>Fiebre no aguda</i>	<i>Halitosis</i>	<i>Fatiga</i>	<i>Dolor dental</i>	<i>Tos</i>	<i>Plenitud/opresión / dolor en oídos</i>
Grupo A (25 pacientes)							
No. de pacientes y medición de los factores (Visita 1)	13 con 0 12 con 1	21 con 0 03 con 1 01 con 2	18 con 0 06 con 1 01 con 2	17 con 0 06 con 1 02 con 2	25 con 0	06 con 0 18 con 1 01 con 2	18 con 0 07 con 1
No. de pacientes y medición de los factores (Visita 2)	25 con 0	25 con 0	24 con 0 01 con 1	24 con 0 01 con 1	25 con 0	20 con 0 04 con 1 01 con 2	25 con 0
Grupo B (25 pacientes)							
No. de pacientes y medición de los factores (Visita 1)	14 con 0 08 con 1 03 con 2	24 con 0 01 con 2	14 con 0 10 con 1 01 con 2	18 con 0 07 con 1	20 con 0 05 con 1	08 con 0 14 con 1 03 con 2	17 con 0 08 con 1
No. de pacientes y medición de los factores (Visita 2)	25 con 0	25 con 0	24 con 0 01 con 1	23 con 0 02 con 1	25 con 0	12 con 0 06 con 1 07 con 2	23 con 0 02 con 1

Medición de los factores mayores: 0= ausente; 1= mínima; 2= moderada; 3= severa.

Los estudios de evaluación del tratamiento abreviado en esta patología no han demostrado diferencia en la eficacia clínica de tres días de antimicrobianos (cefpodoxima, azitromicina), comparado con ocho a diez días de amoxicilina/ácido clavulánico¹⁰.

La experiencia sobre el uso de azitromicina en infecciones de las vías respiratorias superiores en niños, a la dosis de 10 mg/kg/día por tres días muestra tasas de eficacia iguales o mejores que las obtenidas con otros antibióticos: cefaclor, amoxicilina/clavulanato, claritromicina, penicilina V potásica, empleados durante diez a 14 días. En ocasiones refieren molestias gastrointestinales leves a moderadas.^{31,32} Aún no se establece de manera estandarizada, la duración del tratamiento para la sinusitis subaguda o crónica; puede ser necesario su empleo por 21 días o más.^{30,33}

En nuestro estudio, todos los pacientes tenían uno más de los criterios para el diagnóstico clínico de RSBA. Al final del tratamiento 96% de los pacientes tratados con azitromicina vs 92% de los pacientes tratados con amoxicilina/ácido clavulánico mostraron mejoría o curaron. No hubo diferencia significativa entre ambos tratamientos. Los principales factores mayores y menores, desaparecieron entre los seis a siete días de iniciado el tratamiento en el grupo de azitromicina y de 14 a 15 días de iniciada la terapia en el grupo de amoxicilina/ácido clavulánico.

Henry y cols.¹⁰ estudiaron niños con RSBA que recibieron tres diferentes tratamientos en tres grupos. Encontraron una eficacia clínica de: azitromicina-tres días, 88.8%; azitromicina-seis días, 89.3%; amoxicilina/ácido clavulánico-diez días, 84.9%. La frecuencia de eventos adversos al final del estudio con azitromicina-tres días, 30.1%; azitromicina-seis días, 36.6%; amoxicilina/ácido clavulánico, 51.1%.

Campos¹⁶ realizó un estudio abierto comparativo multicéntrico de rinosinusitis aguda, en 51 niños entre uno y diez años de edad, con diagnóstico clínico y radiológico de rinosinusitis aguda, para evaluar la eficacia y tolerancia de un régimen de azitromicina (10 mg/kg/día) por tres días. El 90% de los pacientes curaron; 4% tuvo mejoría y 6% presentó recaída clínica.

Los eventos adversos que se presentaron no justificaron suspender el tratamiento.

Nuestros resultados demuestran consistencia de eficacia y seguridad comparada con otros estudios de metodología semejante^{2,3,10,16,29,36}.

CONCLUSIONES

La eficacia de la azitromicina y la de la amoxicilina/ácido clavulánico en el tratamiento de la rinosinusitis aguda bacteriana no complicada es semejante, con la ventaja de que el periodo de tratamiento con la azitromicina puede ser un factor importante para preferir la adhesión.

El 94% de los pacientes evolucionó satisfactoriamente por lo que consideramos que la azitromicina por vía oral, en régimen de tres días, es segura para el tratamiento de niños con sinusitis aguda, debido a su eficacia terapéutica, cómoda posología y escasos efectos adversos.

El tratamiento con azitromicina por tres días una vez al día, destaca la facilidad de su administración, un esquema terapéutico que favorece el cumplimiento de tratamiento instituido, buena tolerancia y excelente eficacia clínica, al tratamiento de amoxicilina/ácido clavulánico por diez días administrado dos veces al día.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Narro Robles J, Ribero Serrano O. Diagnóstico y tratamiento en la práctica médica. México: Editorial Manual Moderno; 2006. p. 169-76.
2. Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:S4-S30.
3. Benninger MS, Anon J, Mabry N. The medical management of rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:S41-S49.
4. Arrollo CM. Tratamiento de sinusitis aguda en adultos con azitromicina. *Rev Bras Med* 1996;53 Edición especial.
5. Hickner J, Bartlett J. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Int Med* 2001;133:499-505.
6. Schwartz B, Marcy M, Phillips W. Pharyngitis- Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:171-4.
7. O'Brien K, Dowell S, Schwartz B et al. Acute sinusitis - Principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics* 1998;101:174-7.
8. Jacobs R. Judicious use of antibiotics for common pediatric respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:937-43.
9. Dowell S, Marcy M, Phillips W, et al. Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. *Pediatrics* 1998;101:163-5.
10. Dan CH. Randomized Double-Blind Study Comparing 3- and 6-Day Regimens of Azithromycin with a 10-Day Amoxicillin-Clavulanate Regimen for Treatment of Acute Bacterial Sinusitis Antimicrob Agents. *Chemother* 2003;47(9):2770-4.
11. Rodríguez Ríos S, De la Torre C, Sánchez C et al. Estudio comparativo de Amoxicilina versus eritromicina-sulfisoxazol en el tratamiento de la sinusitis aguda en la infancia. Presentado en el 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Los Angeles, Cal. octubre 1988.

12. Healy GB. Acute sinusitis in childhood. *N Eng J Med* 1981;294:779-81.
13. Fanga FA, Palmerb NJ. Pharmacokinetics of azithromycin in plasma and sinus mucosal tissue following administration of extended-release or immediate-release formulations in adult patients with chronic rhinosinusitis. 2009;34:67-71
14. Ehnhage A, Rautiainen M, Fang AF, Sanchez SP. Pharmacokinetics of azithromycin in serum and sinus fluid after administration of extended-release and immediate-release formulations in patients with acute bacterial sinusitis. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(6):561-6.
15. Veber B, Valee E, Desmonts JM, Pocardalo JJ, Azoulay-Dupuis E. Correlation between macrolide pharmacokinetics and therapeutic efficacy in a mouse model of pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:473-82.
16. Campos O. Sinusitis Aguda. Tratamiento con azitromicina en esquema de 3 días. Experiencia Venezolana. *Enf Infecc Microbiol* 1994;14(6 suppl):59-67.
17. Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of Azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrobial Chemother* 1990;33:1056-60.
18. Wildfeuer A, Reiser I, Laufen H. Uptake and subcellular distribution of Azithromycin in human phagocytic cells. *Arzneimittel Forschung/Drug Res* 1993;43:484-6.
19. Karma P, Pukander J, Penttila M. Azithromycin concentration in sinus fluid and mucosa after oral administration. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:856-9.
20. Friedel Peters DH, Mc Tiavish D. Azithromycin a review of its antimicrobial activity pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1992;44:750-99.
21. Williams JW Jr, Holleman DR Jr, Samsa GP, et al. Randomized controlled trial of 3 vs. 10 days of trimethoprim/ sulfamethoxazole for acute maxillary sinusitis. *JAMA* 1995;273:1015-21.
22. Flores García A, Ordóñez Íñiguez AP, Romero García F. La azitromicina como alternativa terapéutica en la sinusitis. *Rev Mex Pediatr* 2001;68(5):181-3.
23. Fica A, Díaz J C. Enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes adultos con sospecha de sinusitis aguda. *Rev Chil Infect* 2003;20:184-92.
24. Anon JB. Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine. Current Issues in diagnosis and management. *Pediatrics Drugs* 2003;5(Suppl 1):25-32.
25. Craig W. Clinical implications of antimicrobial pharmacokinetics, infectious diseases. *Clin North Am* 2003;17(3):479-674.
26. Bravo Escobar GA, González Olvera SI, et al. Rinosinusitis bacteriana aguda. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González* 2001;4:27-30.
27. Friedel Peters DH, Mc Tiavish D. Azithromycin a review of its antimicrobial activity pharmacokinetic properties and clinical efficacy. *Drugs* 1992;44:750-99
28. Sclar DA, Tartaglione TA, Fine MJ. Overview of issues related to medical compliance with implications for the outpatient management of infectious diseases. *Infect Agents Dis* 1994;3:266-73.
29. Higuera RF. Estudio multicéntrico sobre la eficacia y la seguridad de azitromicina en el tratamiento de infecciones de las vías aéreas superiores. *Enf Infecc Microbiología* 1994;14(suppl 6):13-20.
30. Dale A, Newton MD. Sinusitis in children and adolescents. *Primary Care Clinics in Office Practice* 1996;23:4.
31. Gutiérrez E. Azitromicina en el tratamiento de la otitis media en niños. Estudio multicéntrico. *Enfer Infecc Microbiol* 1994;14(suppl 6):54-8.
32. Hopkins S. Clinical safety and tolerance of azithromycin in children. *J Antimicrob Chemother* 1993;30(suppl E):111-7.
33. Sih TM. Diagnóstico y abordaje terapéutico de la sinusitis en los niños. III Manual de Otorrinolaringología Pediátrica de la IAPO. São Paulo: IAPO; 2003. p. 146-70.
34. Piccirillo JF, Mager DE, Frisse ME, Bophy RH, Goggin A. Impact of first-line vs second-line antibiotics for the treatment of acute uncomplicated sinusitis. *JAMA* 2001;286:1849-55.
35. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics* 2001;108(3):798-808.
36. Amoxicillin; Clavulanic Acid. Drug Information. Gold Standard M. Inc. 2008.