

ORIGINAL

El papel de la antibioterapia en la sinusitis aguda: revisión sistemática y metaanálisis

B. Guarch Ibáñez^{a,*}, J.C. Buñuel Álvarez^b, A. López Bermejo^a y L. Mayol Canals^a

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Girona, España

^b ABS Girona 4, Girona, España

Recibido el 17 de agosto de 2010; aceptado el 1 de octubre de 2010

Disponible en Internet el 14 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE

Sinusitis;
Agentes
antibacterianos;
Resultado del
tratamiento;
Niño;
Adolescente

Resumen

Introducción: El objetivo fue determinar si los antibióticos son más eficaces que el placebo o ninguna intervención en el tratamiento de la sinusitis aguda.

Pacientes y métodos: Se revisaron las bases de datos y buscadores: PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials y Google Académico para identificar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados en niños que compararan antibiótico frente a placebo. Se consideró sinusitis, la persistencia de sintomatología clínica compatible durante al menos 10 días. La calidad metodológica se evaluó mediante la escala de Jadad. Fueron seleccionados 4 ECA. Se evaluaron las siguientes variables: curación-mejoría clínica (a día 10-14), recaídas-recurrencias (a día 14-60) y presencia de efectos adversos. Los resultados se combinaron mediante metaanálisis. Se adoptó un análisis según modelo de efectos fijos o aleatorios en función de si existía o no heterogeneidad. El parámetro combinado que se estimó fue el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados: Dos ECA tenían una puntuación en la escala de Jadad ≥ 3 . Variable curación-mejoría (4 ECA): RR: 1,11 (IC 95%: 0,9 a 1,3). Variable recaída-recurrencia (3 ECA): RR: 0,9 (IC 95%: 0,6 a 1,5); efectos adversos (4 ECA): 2,01 (IC 95%: 1,1 a 3,8).

Conclusiones: En niños con sinusitis aguda, el tratamiento antibiótico a las dosis estudiadas no parece aportar beneficio alguno en cuanto a la curación-mejoría evaluada al 10-14 día de seguimiento. El porcentaje de recaídas-recurrencias no fue inferior entre los niños que recibieron antibiótico. Los antibióticos se asocian con mayor probabilidad a efectos adversos.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: borjaguarch@hotmail.com (B. Guarch Ibáñez).

KEYWORDS

Sinusitis;
Anti-bacterial agents;
Treatment outcome;
Child;
Adolescent

The role of antibiotics in acute sinusitis: a systematic review and metaanalysis**Abstract**

Introduction: The aim of this systematic review is to assess whether antibacterial agents are more effective than either placebo or no intervention at all in the treatment of acute bacterial sinusitis.

Patients and methods: We reviewed the databases and search engines: PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Google Scholar to identify randomized clinical trials (RCTs) in children comparing antibiotics versus placebo. Sinusitis was considered as the persistence of clinically compatible symptoms for at least 10 days. The methodological quality was assessed using the Jadad scale. Four RCTs were selected. We studied the following variables: cure, clinical improvement (on days 10 to 14), relapse-recurrence (from day 14 to day 60) and presence of adverse effects. The results were combined using meta-analysis. We used the fixed effects model or random model depending on whether or not there was heterogeneity. We estimated the combined relative risk (RR) and 95% confidence interval.

Results: Only two RCTs had a Jadad scale score ≥ 3 . Variable cure-improvement (4 RCTs): RR 1.11 (95% CI: 0.9 to 1.3). Variable relapse-recurrence (3 RCTs): RR 0.9 (95% CI: 0.6 to 1.5). Adverse effects (4 RCTs): 2.01 (95% CI 1.1 to 3.8).

Conclusions: In children with acute sinusitis, antibacterial agents at the studied doses did not appear to provide benefit in terms of cure and improvement, assessed at 10 to 14 days of follow up. Similarly, the percentage of relapse-recurrence was not lower among children who received antibiotics. Antibiotics are associated more frequently with adverse effects.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La sinusitis es una reacción inflamatoria de la mucosa de los senos paranasales. Se caracteriza por una conjunción de signos y síntomas: congestión u obstrucción nasal, descarga nasal (purulenta o no), rinorrea posterior, dolor facial o cefalea, fiebre, alteraciones del gusto y del olfato, tos, halitosis, y dolor dental¹⁻³.

Se conoce como sinusitis aguda (SA) a la presencia de signos y/o síntomas compatibles durante al menos diez días sin mejoría y con una duración máxima no superior a cuatro semanas^{4,5}.

Históricamente, la SA se ha considerado una infección bacteriana. *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* son los agentes etiológicos bacterianos más frecuentes, tanto en niños como en adultos^{5,6}. *Moraxella catarrhalis* también debe considerarse, particularmente en la edad pediátrica^{3,5,6}.

La SA es una importante causa de morbilidad aunque la mortalidad derivada de sus complicaciones es infrecuente^{7,8}.

Tradicionalmente, el tratamiento de la SA se ha realizado mediante el uso de antibióticos (ATB). Actualmente, su indicación es controvertida, pues existen dudas sobre su efectividad^{3,9,10}. Se ha de tener presente, que el uso inadecuado de ATB se asocia a un mayor índice de resistencias bacterianas¹¹.

El objetivo principal de este estudio es determinar si, en niños diagnosticados de SA, el tratamiento ATB es más eficaz que el placebo o ninguna intervención para alcanzar la resolución clínica de la enfermedad. Como objetivos secundarios se estudió si los niños tratados con ATB presentaban un menor porcentaje de recaídas o recurrencias

o una mayor frecuencia de efectos adversos asociados a la intervención.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en las bases de datos de PubMed, EMBASE y Cochrane Central Register of Controlled Trials (hasta julio de 2010) y en el buscador Google Académico. Los estudios debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: ECA; realizados en población pediátrica (de 0 a 18 años); que compararan ATB frente a placebo o ninguna intervención; y SA definida como congestión nasal, tos nocturna y/o diurna, cefalea, dolor facial y secreción nasal purulenta de duración ≥ 10 días. Se consideraron criterios de exclusión los ECA realizados en población adulta (≥ 18 años). En caso de recuperar algún estudio que incluyera población pediátrica y adulta, se extrajeron los datos únicamente referidos a edad pediátrica (< 18 años). También se excluyeron aquellos ECA que compararan la eficacia de dos o más ATB, sin grupo placebo. Todos estos cambios han sido introducidos en el manuscrito.

Se usaron los descriptores "Sinusitis", "Rhinorrhea", "Anti-Bacterial Agents", "Rhinitis" y "Drug Therapy". Se revisaron las bibliografías de los artículos recuperados para identificar estudios adicionales. No se hizo ninguna restricción por idioma. Se diseñó una hoja de extracción de datos y los resultados se extrajeron de cada estudio por parte de dos investigadores (JCB y BGI) de forma independiente y ciega. Los desacuerdos se resolvieron mediante consenso.

La calidad metodológica de cada ECA se evaluó mediante la escala de Jadad¹², que fue aplicada por los dos

Tabla 1 Características de los ensayos clínicos sobre el tratamiento antibiótico de la sinusitis aguda

| Estudio | Escala de Jadad | Grupo intervención/ Grupo control | Intervención | Duración | Edad media | N.º sujetos | Mejoría/ curación N (%) |
|--------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|------------------------|------------|------------|-------------|-------------------------------|
| Wald ER et al, 1986 ¹⁴ | 2 | Amoxicilina | 40 mg/kg/día cada 8 h | 10 días | 5 | 88 | 46 (52) |
| | | AM + C | 40 mg/kg/día cada 8 h | | a-6 m | | |
| | | Placebo | | | 5 | | |
| Garbutt JM et al, 2001 ¹⁹ | 4 | Amoxicilina | 40 mg/kg/día cada 8 h | 14 días | a-7 m | 106 | 85 (80) |
| | | AM + C | 40 mg/kg/día cada 8 h | | 6 | | |
| | | Placebo | | | a-4 m | | |
| Kristo A et al, 2005 ¹⁷ | 3 | Cefuroxima | 125 mg/dosis cada 12 h | 10 días | 7 a-6 m | 55 | 43 (78) |
| | | Placebo | | | 8 a | | |
| Wald ER et al, 2009 ²⁰ | 2 | AM + C | 90 mg/kg/día | 10-14 días | 7 a-6 m | 41 | 32 (78) |
| | | Placebo | cada 12 h | | 6-7 a | | |
| | | | | | 5-6 a | 41 | 31 (76) |
| | | | | | 5-6 a | 28 | 18 (64) |
| | | | | | 5-6 a | 28 | 9 (32) |

%; porcentaje; a: años; AM + C: amoxicilina + ácido clavulánico; h: horas; m: meses; N: número.

investigadores (JCB y BGI) de forma independiente y ciega. Los desacuerdos se resolvieron mediante consenso.

Variables de resultado

Se estableció como variable principal la curación/mejoría clínica, evaluada transcurridos 10-14 días desde el inicio del tratamiento. Para ello se dicotomizó la variable principal, agrupando curación y mejoría por un lado, y persistencia y empeoramiento de la clínica por otro (siguiendo los criterios que para tal división realizaron los autores de cada ECA incluido). Otras variables de resultado medidas fueron: recaída, definida como paciente con sintomatología compatible con SA que no mejoró entre los días 21 y 28 de seguimiento, y que en el día 14 de seguimiento estaba considerado dentro del grupo curación-mejoría; y recurrencia: paciente con sintomatología compatible con SA en el segundo mes de seguimiento y de duración igual o superior a ≥ 10 días, y que a día 28 desde el inicio fue considerado dentro del grupo curación-mejoría; presencia de efectos adversos gastrointestinales.

Análisis estadístico

Se combinaron los datos de los estudios que utilizaron medidas de resultado comparables. Para todas las variables de resultado se obtuvo una estimación combinada del efecto del tratamiento mediante el cálculo del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se utilizó el método del inverso de la variancia según un modelo de efectos fijos o un modelo de efectos aleatorios, de acuerdo a la presencia o no de heterogeneidad en los resultados entre los estudios evaluados mediante la prueba Q. Se estimó que existía heterogeneidad si el valor de la prueba de significación estadística era inferior a 0,1. La presencia de sesgo de publicación se determinó mediante el método de Begg¹³. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS 13.0.

Resultados

Se recuperaron siete estudios¹⁴⁻²⁰. Uno se descartó por ausencia de asignación aleatoria¹⁵, y otro por incluir exclusivamente población adulta¹⁶. Un tercer estudio no pudo ser localizado¹⁸. Cuatro ECA^{14,17,19,20} cumplieron los criterios de selección. Sus principales características se describen en la tabla 1.

Fue posible determinar la variable principal en los cuatro ECA. No existieron diferencias entre los grupos de intervención y control en cuanto a la variable de resultado principal curación/mejoría clínica (prueba Q=0,19; RR estimado según modelo de efectos fijos: 1,11 (IC 95%: 0,9 a 1,3) (fig. 1). Respecto a la variable combinada recaída-recurrencia (tres estudios), no existieron diferencias entre el grupo de intervención y el de control (prueba Q: 0,4; RR estimado según modelo de efectos fijos: 0,9 (IC 95%: 0,6 a 1,5) (fig. 2). Los pacientes que recibieron ATB presentaron una mayor incidencia de efectos adversos, preferentemente vómitos y/o diarrea (variable recogida en cuatro ECA; prueba Q: 0,8; RR estimado según modelo de efectos fijos: 2 (IC 95%: 1,1 a 3,8) (fig. 3). El escaso número de estudios incluidos no hizo posible determinar la presencia de un sesgo de publicación.

Discusión

Los resultados de la presente revisión sugieren que el tratamiento ATB, a las dosis estudiadas, en niños con SA no complicada no es más eficaz que el placebo para conseguir la curación-mejoría clínica a los 10-14 días de seguimiento.

Referente a la SA, se han publicado estudios epidemiológicos que sugieren que existe un elevado porcentaje de resolución espontánea, que oscilaría entre un 30 y un 80%^{21,23}. Una correcta diferenciación de la infección aguda de vías respiratorias altas reduciría el uso inapropiado de ATBs^{21,22}.

| | Antibiótico | | Placebo/No intervención | |
|-----------------------|-------------|-------|-------------------------|-------|
| | Eventos | Total | Eventos | Total |
| Wald ¹⁴ | 46 | 88 | 21 | 48 |
| Wald ²⁰ | 18 | 28 | 9 | 28 |
| Kristo ¹⁷ | 32 | 41 | 31 | 41 |
| Garbutt ¹⁹ | 85 | 106 | 43 | 55 |
| Total | 181 | 263 | 104 | 172 |

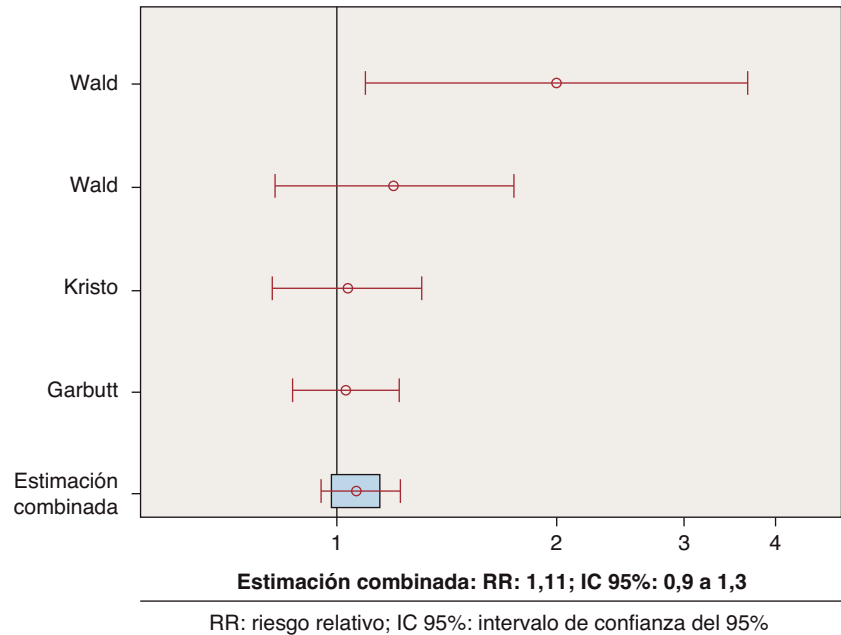


Figura 1 Curación-mejoría al día 10-14 de iniciada la intervención. Metaanálisis utilizando un modelo de efectos fijos.

Analizando los cuatro ECA, deben señalarse algunos aspectos. La evaluación de la calidad metodológica mediante la escala de Jadad¹² mostró resultados dispares. Dos ECA alcanzaron una puntuación inferior a 3 puntos, y se consideraron por tanto de baja calidad metodológica^{14,20}. Wald et al¹⁴, en 1986, no describieron la forma en la que se llevó a cabo el doble ciego, a pesar de que los autores del artículo afirmaron que sí existió. No se describió

el método de aleatorización. El mismo equipo investigador, en 2009²⁰, no describió el método de cegamiento. En ninguno de los dos estudios se efectuó ocultamiento de la secuencia de aleatorización (fue realizada por el mismo investigador principal). Los estudios de Garbutt et al¹⁹ y Kristo et al¹⁷ presentaron una puntuación ≥ 3 , y se consideraron por tanto de buena calidad metodológica.

| | Antibiótico | | Placebo/No intervención | |
|-----------------------|-------------|-------|-------------------------|-------|
| | Eventos | Total | Eventos | Total |
| Kristo ¹⁷ | 3 | 35 | 6 | 37 |
| Wald ²⁰ | 4 | 28 | 3 | 28 |
| Garbutt ¹⁹ | 24 | 106 | 14 | 55 |
| Total | 31 | 169 | 23 | 120 |

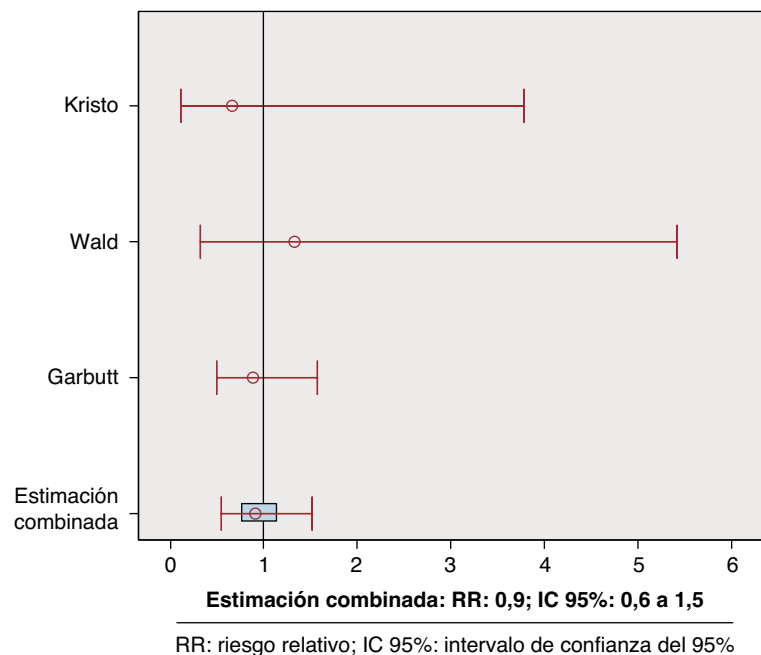


Figura 2 Recaída-recurrencia. Metaanálisis utilizando un modelo de efectos fijos.

| | Antibiótico | | Placebo/No intervención | |
|-----------------------|-------------|-------|-------------------------|-------|
| | Eventos | Total | Eventos | Total |
| Kristo ¹⁷ | 1 | 41 | 2 | 41 |
| Wald ¹⁴ | 5 | 88 | 1 | 48 |
| Wald ²⁰ | 12 | 28 | 4 | 28 |
| Garbutt ¹⁹ | 16 | 106 | 5 | 55 |
| Total | 34 | 263 | 12 | 172 |

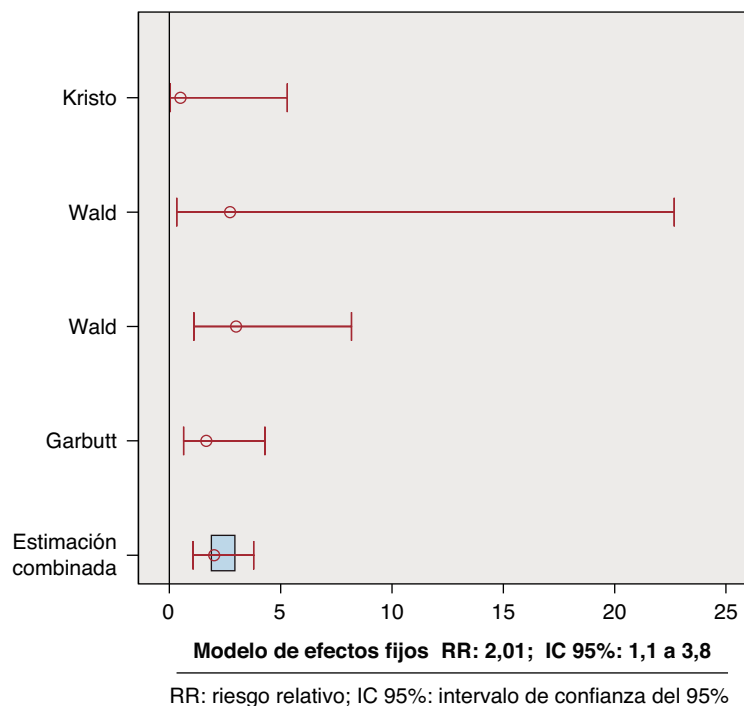


Figura 3 Efectos adversos. Metaanálisis utilizando un modelo de efectos fijos.

En cuanto a la procedencia de la muestra, en los dos ECA de Wald et al^{14,20} los pacientes se reclutaron en consultas externas de un hospital. Los otros dos estudios se emplazaron en Atención Primaria^{17,19}.

Se observaron algunas diferencias en los criterios de inclusión de cada ECA. Así, Wald et al en 1986¹⁴ consideraron necesaria, además de la clínica, la realización de una radiografía de senos paranasales patológica, realizada por un radiólogo que desconocía los datos clínicos. No se ofrecieron datos del número de radiólogos que las interpretaron ni la concordancia entre los mismos. Por otra parte, el seguimiento posterior mediante radiografía fue incompleto, y no se mostraron los resultados según el grupo de aleatorización. Kristo et al¹⁷ consideraron como criterio de inclusión una imagen ecográfica alterada en el momento de la sospecha diagnóstica, en al menos un seno maxilar.

Referente a la utilidad de la radiografía de senos paranasales como prueba complementaria en el diagnóstico y seguimiento de la SA, se recomienda que el estudio radiológico no se realice de forma rutinaria en la SA no complicada^{21,24-26}. Es frecuente encontrar alteraciones de los senos paranasales en la radiografía simple o en la tomografía computerizada practicadas en niños sin evidencia clínica de SA^{21,27-31}. En cuanto al uso de la ecografía para el diagnóstico de SA, las guías de práctica clínica consultadas no tienen en cuenta esta prueba diagnóstica, y no pueden por tanto ofrecer datos de su utilidad real^{21,23}.

En tres ECA^{14,17,20} el análisis de los resultados se efectuó por protocolo; excepto Garbutt et al¹⁹, que realizaron un análisis mediante intención de tratar. Wald et al²⁰ realizaron los dos tipos de análisis. Los mismos autores, en su estudio de 1986¹⁴, excluyeron 28 pacientes post-aleatorización por

causa dudosamente justificada como fue el aislamiento de un cultivo faríngeo positivo para estreptococo del grupo A. El elevado porcentaje de pérdidas de dicho estudio (31,6%), la ausencia de análisis multivariable para ajustar por potenciales variables de confusión, la presencia de un posible sesgo de financiación y la ausencia del cálculo previo de tamaño de la muestra son aspectos a tener en cuenta a la hora de valorar este estudio, cuyos autores concluyeron que el tratamiento con ATB era más eficaz que el placebo para conseguir la resolución clínica de la enfermedad.

También se encontraron limitaciones en los ECA de Garbutt et al¹⁹ y Kristo et al¹⁷: la medición de la variable principal fue realizada por los padres en un estudio¹⁹, y por acuerdo entre padres y médico en otro¹⁷. La valoración del resultado sólo por los padres podría implicar la presencia de un sesgo de mala clasificación, que en cualquier caso afectaría a ambos grupos de tratamiento por igual. El ECA realizado por Kristo et al¹⁷ era el único que tenía la potencia estadística suficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas en la medición de la variable de resultado principal.

Se debe destacar la importancia de las posologías utilizadas en cada ECA. En la tabla 1 se detallan las dosis de ATB utilizadas^{14,17,19,20}. *A priori*, podría atribuirse la ausencia de efecto del tratamiento ATB (respecto a placebo) por parte de Garbutt et al¹⁹ y de Kristo et al¹⁷ a la utilización de dosis bajas. Desde mediados de los años noventa, la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina se ha incrementado²¹. También lo ha hecho la producción de betalactamasas por parte de *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Este fenómeno fue determinante para recomendar el aumento de las dosis de ATB (en concreto amoxicilina) para

el tratamiento de la otitis media aguda²⁴ y, al compartir otitis y SA los mismos agentes etiológicos, dicha recomendación se extendió a esta última. Actualmente, la Academia Americana de Pediatría recomienda el empleo de amoxicilina y amoxicilina-clavulánico a dosis entre 80 y 90 mg/kg al día para evitar dichas resistencias^{14,21,24,32}. También defiende su empleo a dosis comprendidas entre 45 y 90 mg/kg, en algunas situaciones concretas: SA de severidad moderada o baja, niños que no acuden a la guardería o que no han sido tratados con ATB en los noventa días precedentes²⁴.

Los pacientes de los estudios de Garbutt et al¹⁹ y Kristo et al¹⁷ fueron reclutados entre 1997 y 2001. En aquellos años se consideraba que la resistencia a *S. pneumoniae* oscilaba entre un 15 y un 38%²⁴. De los neumococos resistentes, la mitad poseía una resistencia intermedia, y la otra mitad, elevada. Por otra parte, el 50% de los *H. influenzae* y el 100% de *M. catarrhalis* eran productores de betalactamasas²⁴. Por todo lo expuesto, parece ser que no todos los niños que supuestamente tuvieran SA bacteriana poseerían un germen resistente y, por tanto, muchos (quizá la mayoría) recibieron una dosis suficiente. En el supuesto contrario, asumiendo que las dosis de ATB administradas fueran insuficientes, se ha de resaltar el elevado porcentaje de curaciones obtenido en ambos estudios en el grupo tratado con ATB: 80% en el ECA de Garbutt et al²¹ y 78% en el de Kristo et al¹⁹.

Los resultados de esta revisión sistemática deben interpretarse con cautela. Deberán ser apoyados por nuevos ECAs en el futuro con tamaños de muestra más amplios, con potencia adecuada para demostrar un efecto clínicamente importante en la variable de resultado principal (curación-mejoría). Estos nuevos ECAs deberían efectuarse con dosis de ATB suficientes, de acuerdo a las recomendaciones de las guías de práctica clínica actualmente vigentes^{21,23,24}. En esos futuros ECAs debería planificarse *a priori* un control de los posibles factores de confusión mediante las técnicas estadísticas adecuadas. Sería interesante determinar también si el tratamiento ATB disminuye el número de días con síntomas, de forma similar a lo que sucede en la otitis media aguda³³. Una revisión sistemática realizada en población adulta constató una tendencia a la mejoría con el uso de ATB cuando la variable de resultado principal era "falta de curación o mejoría a los 7-15 días de seguimiento" (RR: 0,66; IC 95%: 0,44 a 0,98)³⁴. Sin embargo, los propios autores de la revisión señalan la escasa importancia clínica de este resultado ya que el porcentaje de curación-mejoría fue de 90% en los pacientes tratados con ATB y de 80% en los que recibieron placebo³⁴.

Una limitación adicional del presente estudio es que, a pesar de los esfuerzos realizados para intentar recuperar todos los ECA de interés, puede haberse dado el caso de que alguno no haya sido localizado, hecho no infrecuente al realizar una revisión sistemática de la literatura³⁵.

Respecto a la posibilidad de la presencia de un sesgo de publicación, el pequeño número de ECA localizados impide su estimación. De todos modos, cabe recordar que este sesgo suele estar presente cuando se localizan ECA favorables a la intervención de interés³⁵.

De los resultados del presente estudio se concluye que el tratamiento con ATB (AM, AM+C y cefuroxima) a las dosis estudiadas no parece aportar beneficio alguno en cuanto a la curación/mejoría medida entre los días 10 a 14 de tratamiento, respecto al placebo o ninguna

intervención. Asimismo, tampoco parece disminuir el porcentaje de recurrencias/recaídas entre los tratados con ATB a estas dosis. Si se constató un aumento de la incidencia de efectos adversos entre los niños que tomaron ATB.

Los resultados de la presente revisión sistemática son de interés para la práctica clínica diaria, pues sugieren que, en niños con SA no complicada, el tratamiento exclusivamente sintomático es una opción a tener en cuenta siempre que el seguimiento del paciente esté asegurado, pudiendo de esta manera ahorrar tratamientos ATB innecesarios - o bien prescribiéndolos sólo en casos de evolución tórpida -, disminuir los costes del manejo de la enfermedad y la yatrogenia terapéutica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;117:S1–7.
2. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(3 Suppl.):S1–32.
3. Falagas E, Giannopoulos P, Vardakas Z, Dimopoulos G, Karageorgopoulos E. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:543–52.
4. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Respiratory Illness in Children and Adults. 2008 [consultado 23/03/2010]. Disponible en: http://www.icsi.org/respiratory_illness_in_children_and_adults_guideline/respiratory_illness_in_children_and_adults_guideline_13116.html.
5. Leggett JE. Acute sinusitis. When-and when not-to prescribe antibiotics. *Postgrad Med.* 2004;115:13–9.
6. Wald ER. Microbiology of acute and chronic sinusitis in children and adults. *Am J Med Sci.* 1998;316:13–20.
7. Wald ER, Bordley WC, Darrow DH, Grimm KT, Gwaltney JM, Marcy SM, et al. Clinical Practice Guideline: Management of Sinusitis. *Pediatrics.* 2001;108:798–808.
8. Mekhitarian L, Pignatari S, Mitsuda S, Fava AS, Stamm A. Acute Sinusitis in Children—A retrospective study of orbital complications. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73:81–5.
9. Wasserfallen J, Livio F, Zanetti G. Acute Rhinosinusitis. A Pharmacoeconomic Review of Antibacterial Use. *Pharmacoeconomics.* 2004;22:829–37.
10. Fagnan LJ. Acute sinusitis: a cost-effective approach to diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 1998;58:1795–802.
11. Muñoz-Almagro C, Esteve C, de Sevilla MF, Selva L, Gene A, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multidrug-resistant 19A serotype among children in Barcelona. *J Infect.* 2009;59:75–82.
12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1–12.
13. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994;50:1088–101.

14. Wald ER, Chiponis D, Ledesma-Medina J. Comparative effectiveness of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate potassium in acute paranasal sinus infections in children: a double-blind, placebo controlled trial. *Pediatrics*. 1986;77:795–800.
15. Tatochenko VK, Katosova LK. Antibiotics in bacterial acute respiratory tract infection in children. *Antibiot Khimioter*. 1999;44:13–8.
16. Haye R, Lingaas E, Høivik HO, Ødegård T. Azithromycin versus Placebo in Acute Infectious Rhinitis with Clinical Symptoms but without Radiological Signs of Maxillary Sinusitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:309–12.
17. Kristo I, Uhari M, Luotinen J, Ilkko E, Koivunen P, Alho O. Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis: A randomized, controlled trial. *Acta Paediatrica*. 2005;94:1208–13.
18. Büyükgöbüz A, Kinik E, Berkman E. Childhood and adolescent acute maxillary sinusitis. *Mikrobiyoloji bülteni*. 1987;21:251–6.
19. Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, Shannon W, Littenberg B. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Antimicrobial Treatment for Children With Clinically Diagnosed Acute Sinusitis. *Pediatrics*. 2001;107:619–25.
20. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatrics*. 2009;124:9–15.
21. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guideline for management of acute bacterial sinusitis in children 1-18 years of age. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2001 [actualizado 07/07/2006; consultado 23/03/2010]. Disponible en: <http://www.cincinnatichildrens.org/assets/0/78/1067/2709/2777/2793/9199/b0f1d374-b4fd-444c-8422-8041f8863f1d.pdf>.
22. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, Sinus And Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(1 Supl):1–45.
23. Alberta Medical Association. The diagnosis and management of Acute Bacterial Sinusitis. 2008 [consultado 03/03/2010]. Disponible en: [http://www.albertadoctors.org/bcm/ama/amaweb-site.nsf/AllDoc/87256DB000705C3F87256E0500553452/\\$File/ACUTE.SINUSITIS.PDF](http://www.albertadoctors.org/bcm/ama/amaweb-site.nsf/AllDoc/87256DB000705C3F87256E0500553452/$File/ACUTE.SINUSITIS.PDF).
24. AAP: American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement; clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics*. 2001;108:798–808.
25. Schwartz RH, Pitkaranta A, Winther B. Computed tomography imaging of the maxillary and ethmoid sinuses in children with short-duration purulent rhinorrhea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124:160–3.
26. Engels EA, Terrin N, Barza M, Lau J. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2000;53:852–62.
27. Rak KM, Newell JD, Yakes WF, Damiano MA, Luethke JM. Paranasal sinuses on MR images of the brain: significance of mucosal thickening. *Am J Roentgenol*. 1991;156:381–4.
28. Glasier CM, Ascher DP, Williams KD. Incidental paranasal sinus abnormalities on CT of children: clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986;7:861–4.
29. Diamant MJ, Senac MO, Gilsanz V, Baker S, Gillespie T, Larsson S. Prevalence of incidental paranasal sinuses opacification in pediatric patients: a CT study. *J Comput Assist Tomog*. 1987;11:426–31.
30. Glasier CM, Mallory GB, Steele RW. Significance of opacification of the maxillary and ethmoid sinuses in infants. *J Pediatr*. 1989;114:45–50.
31. Odita JC, Akamaguna AI, Ogi FO, Amu OD, Ugbodaga CI. Pneumatization of the maxillary sinus in normal and symptomatic children. *Pediatr Radiol*. 1986;16:365–7.
32. Nash D, Wald E. Sinusitis. *Pediatr Rev*. 2001;22:111–7.
33. Sanders S, Glasziou PP, Del Mar C, Rovers MM. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD000219. DOI: 10.1002/14651858.CD000219.pub2.
34. Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, Varonen H, Rautakorpi UM, Williams Jr JW, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD000243. DOI: 10.1002/14651858.CD000243.pub2.
35. Pértiga Díaz S, Pita Fernández S. Revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Fisterra* [consultado 30/09/2010]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/metaanalisis/RSyMetaanalisis.asp>.