

11236
54



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, MULTICEN-
TRICO, COMPARATIVO, DE FASE III, CON DOS
CURSOS DE TERAPIA DE DISTINTA DURACION CON
BMS-284756 ORAL VERSUS AMOXICILINA/CLAVU-
LANATO ORAL EN EL TRATAMIENTO DE LA SINUSITIS
AGUDA (REPORTE PRELIMINAR).

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGIA
Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO

PRESENTA:

Dr. José Manuel Peñaloza González

ASESOR DE TESIS:
DR. DANIEL BROSS SORIANO.



MEXICO, D. F.

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



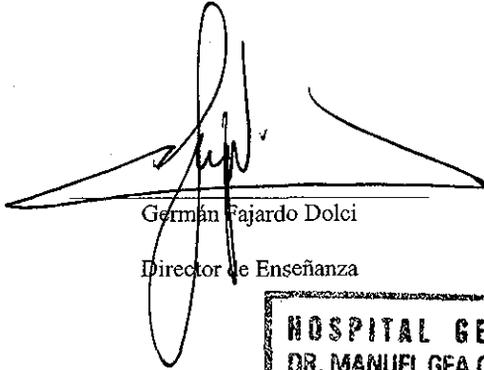
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

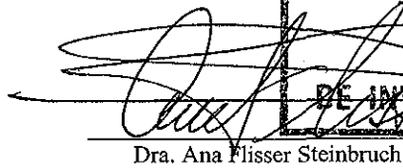
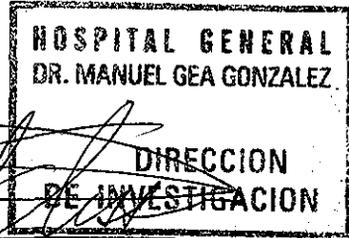
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES:

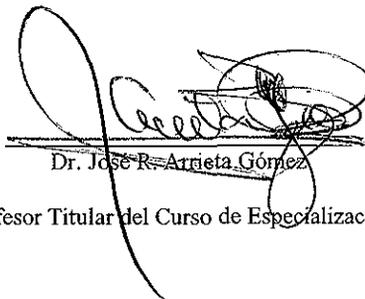


Germán Fajardo Dolci
Director de Enseñanza



Dra. Ana Flisser Steinbruch

Presidenta de las Comisiones de Investigación y Etica



Dr. José R. Arrieta Gómez

Profesor Titular del Curso de Especialización

- Primeramente y de manera muy especial quiero agradecer y dedicar este trabajo que representa el esfuerzo y la tenacidad de 4 años a la persona que ha significado la guía e inspiración para empezar y seguir adelante en este largo camino, a MI PADRE, aquella persona que supo apoyarme, ayudarme, enseñarme y sobre todo darme siempre su ejemplo de médico honesto, íntegro, bondadoso, paciente y lleno de cariño para con sus pacientes y que como PADRE fue sencillamente EXCELENTE lleno de Amor y de apoyo incondicional para mí y mi familia.

- De igual manera agradezco a mi madre que a la falta de mi padre supo consolarme para seguir adelante; junto con ella a mi querida esposa que nunca me ha dejado flaquear y que siempre ha estado a mi lado no importando incluso su bienestar propio. A mis hermanos que siempre han estado alrededor mío sirviéndome de motivación para continuar.

- A mis compañeros y amigos de la especialidad, los que aún siguen en ella y a los que ya la han terminado, que la verdad sin ellos hubiera sido imposible resistir todos los obstáculos que se van presentando este paso por demás difícil.

- Por último y no menos importante a mis maestros, el Dr. Arrieta que siempre me apoyo y confío en mí, al Dr. Bross, a Sergio, a Héctor, a Fabis y Bety ya que cada uno de ellos me enseñó a tener las habilidades y los conocimientos para poder en un futuro sobrevivir y destacar en este duro mundo de la otorrino.

**ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, MULTICÉNTRICO,
COMPARATIVO, DE FASE III, CON DOS CURSOS DE TERAPIA DE
DISTINTA DURACIÓN CON BMS-284756 ORAL VERSUS
AMOXICILINA/CLAVULANATO ORAL EN EL TRATAMIENTO DE LA
SINUSITIS AGUDA.**

INVESTIGADORES:

Investigador Principal:

Dr. José Manuel Peñalosa González.
Residente de cuarto año de la División de Otorrinolaringología.

Investigador Responsable:

Dr. Daniel Bross Soriano.
Médico adscrito a la División de Otorrinolaringología.

Investigador Asociado:

Dr. José R. Arrieta Gómez.
Jefe de la División de Otorrinolaringología.

SEDE:

División de Otorrinolaringología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

ANTECEDENTES:

La sinusitis aguda es una infección de uno o más de los senos paranasales, usualmente del seno maxilar, con signos y síntomas que duran cuatro semanas o menos^{1,2}. Aproximadamente el 15% de la población de los Estados Unidos experimenta por lo menos un episodio de sinusitis¹. La obstrucción o reducción de la patencia de los ostia sinusales es el factor más importante en la patogénesis de esta enfermedad³. Las condiciones asociadas con sinusitis aguda incluyen rinitis alérgica, asma, pólipos nasales, hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, fibrosis quística y deficiencias inmunológicas^{1,2}. Sin embargo, se cree que la mayoría de los casos son complicaciones bacterianas de "resfriados" virales (por ejemplo, infección por rinovirus), aunque se desconoce la patogénesis exacta. Como las fosas nasales y la nasofaringe son colonizados por las mismas bacterias que causan la sinusitis aguda, es probable que estas áreas sirvan como receptáculo de dicha infección⁴. La incidencia reportada de sinusitis bacteriana aguda como complicación del resfriado común es de 0.5% a 2%^{3,4,5}. Se calcula que el número de visitas de pacientes a causa de sinusitis bacteriana aguda presumible es de 2 millones al año, con un costo anual de 2 a 3 mil millones de dólares^{2,4}.

La etiología de la sinusitis bacteriana aguda ha sido bien definida en estudios en los que los especímenes de cultivo se obtuvieron por punción directa del seno y aspiración^{5,6,7,8}. Estos estudios demostraron que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* son los agentes etiológicos aislados con mayor frecuencia. De hecho, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* combinados generalmente representan >50% de todos los casos. Otras especies de estreptococos (como por ejemplo, *S. pyogenes*), *Staphylococcus aureus* y bacterias anaerobias representan, cada una, un porcentaje más pequeño de casos. En consecuencia, en la elección de un agente antimicrobiano empírico para tratar la sinusitis, debe tomarse en cuenta su actividad contra estos patógenos.

Aunque tradicionalmente la duración de la terapia para la sinusitis bacteriana aguda es de 7-14 días, los datos más recientes apoyan una menor duración de la terapia. Se ha demostrado la eficacia de cursos de terapia muy cortos, hasta de 3 días (vs. 10 días para el Trimetoprim/Sulfametoxazol)⁹.

MARCO DE REFERENCIA:

BMS-284756 es una novedosa quinolona, ya que carece de fluor en la posición 6, pero conserva un alto grado de actividad contra microorganismos aerobios y anaerobios grampositivos y gramnegativos. En lo que respecta a los patógenos respiratorios, estudios *in vitro* efectuados con seis 6-fluoroquinolonas de referencia demostraron que BMS-284756 es la quinolona más activa contra *S. pneumoniae* en todos los patrones de sensibilidad. La actividad *in vitro* de BMS-284756 contra *H. influenzae* y *M. catarrhalis* fue comparable a la de la trovafloxacin. En un modelo experimental de infección pulmonar por *S. pneumoniae* susceptible a la penicilina en roedores, BMS-284756 fue superior a la trovafloxacin en lo que respecta a su actividad antineumocócica *in vivo*¹⁰.

ANTECEDENTES:

La sinusitis aguda es una infección de uno o más de los senos paranasales, usualmente del seno maxilar, con signos y síntomas que duran cuatro semanas o menos^{1,2}. Aproximadamente el 15% de la población de los Estados Unidos experimenta por lo menos un episodio de sinusitis¹. La obstrucción o reducción de la patencia de los ostia sinusales es el factor más importante en la patogénesis de esta enfermedad³. Las condiciones asociadas con sinusitis aguda incluyen rinitis alérgica, asma, pólipos nasales, hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, fibrosis quística y deficiencias inmunológicas^{1,2}. Sin embargo, se cree que la mayoría de los casos son complicaciones bacterianas de "resfriados" virales (por ejemplo, infección por rinovirus), aunque se desconoce la patogénesis exacta. Como las fosas nasales y la nasofaringe son colonizados por las mismas bacterias que causan la sinusitis aguda, es probable que estas áreas sirvan como receptáculo de dicha infección⁴. La incidencia reportada de sinusitis bacteriana aguda como complicación del resfriado común es de 0.5% a 2%^{3,4,5}. Se calcula que el número de visitas de pacientes a causa de sinusitis bacteriana aguda presumible es de 2 millones al año, con un costo anual de 2 a 3 mil millones de dólares^{2,4}.

La etiología de la sinusitis bacteriana aguda ha sido bien definida en estudios en los que los especímenes de cultivo se obtuvieron por punción directa del seno y aspiración^{5,6,7,8}. Estos estudios demostraron que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* son los agentes etiológicos aislados con mayor frecuencia. De hecho, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* combinados generalmente representan >50% de todos los casos. Otras especies de estreptococos (como por ejemplo, *S. pyogenes*), *Staphylococcus aureus* y bacterias anaerobias representan, cada una, un porcentaje más pequeño de casos. En consecuencia, en la elección de un agente antimicrobiano empírico para tratar la sinusitis, debe tomarse en cuenta su actividad contra estos patógenos.

Aunque tradicionalmente la duración de la terapia para la sinusitis bacteriana aguda es de 7-14 días, los datos más recientes apoyan una menor duración de la terapia. Se ha demostrado la eficacia de cursos de terapia muy cortos, hasta de 3 días (vs. 10 días para el Trimetoprim/Sulfametoxazol)⁹.

MARCO DE REFERENCIA:

BMS-284756 es una novedosa quinolona, ya que carece de fluor en la posición 6, pero conserva un alto grado de actividad contra microorganismos aerobios y anaerobios grampositivos y gramnegativos. En lo que respecta a los patógenos respiratorios, estudios *in vitro* efectuados con seis 6-fluoroquinolonas de referencia demostraron que BMS-284756 es la quinolona más activa contra *S. pneumoniae* en todos los patrones de sensibilidad. La actividad *in vitro* de BMS-284756 contra *H. influenzae* y *M. catarrhalis* fue comparable a la de la trovafloxacina. En un modelo experimental de infección pulmonar por *S. pneumoniae* susceptible a la penicilina en roedores, BMS-284756 fue superior a la trovafloxacina en lo que respecta a su actividad antineumocócica *in vivo*¹⁰.

En los modelos animales preclínicos en los que ocurrieron efectos adversos específicos para la quinolona, éstos generalmente fueron más leves que los causados por las 6-fluoroquinolonas. BMS-284756 no mostró fototoxicidad en un modelo de cobayos (a diferencia de ciprofloxacina y levofloxacina, que si mostraron fototoxicidad), y fue menos potente (2.4 a 4.4 veces) para inducir la liberación de histamina en perros que la norfloxacina, la ofloxacina y la ciprofloxacina. En un modelo de ratones, BMS-284756 demostró un potencial más débil para toxicidad del sistema nervioso central que la trovafloxacina, la ciprofloxacina y la norfloxacina. BMS-284756 también fue un inductor menos potente de artropatía que las 6-fluoroquinolonas¹⁰.

Se han estudiado la seguridad y la farmacocinética de la administración de una sola dosis oral de BMS-284756 en voluntarios sanos. Cuarenta y ocho (48) hombres sanos fueron admitidos en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dosis única, con incremento gradual de la dosis sobre la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de BMS-284756. Ocho (8) sujetos fueron asignados, cada uno en secuencia, a uno de 6 niveles de dosis (50, 100, 200, 400, 600 u 800 mg) de BMS-284756. Las dosis orales únicas de BMS-284756 fueron bien toleradas. No se reportaron eventos adversos serios ni retiros del estudio. No se han reportado cambios clínicamente significativos en los signos vitales, los ECGs, las pruebas de laboratorio clínico o las pruebas psicométricas. Se reportaron eventos clínicos adversos en sólo 5 de 48 (10.4%) sujetos. Todos los eventos adversos fueron leves y se resolvieron sin necesidad de tratamiento antes de que los pacientes fueran dados de alta del estudio¹⁰.

También se ha estudiado la administración de varias dosis de BMS-284756 en voluntarios sanos. Cuarenta sujetos sanos fueron admitidos en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dosis múltiples, con incremento gradual de la dosis sobre la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética de BMS-284756. Ocho (8) sujetos fueron asignados, cada uno en secuencia, a uno de 5 niveles de dosis (100, 200, 400, 800 o 1200 mg) de BMS-284756. La administración de varias dosis orales de BMS-284756 fue segura y bien tolerada. No se observaron cambios clínicamente significativos en los ECGs (intervalo QTc o PR) ni en las pruebas psicométricas. Se observaron aumentos menores en la actividad de la alanina transaminasa (ALT), la aspartato transaminasa (AST) y/o la γ -glutamil transferasa (GGT) en 7 sujetos (un sujeto de cada uno de los grupos de dosis de 100, 200 y 1200 mg, y 2 sujetos de cada uno de los grupos de dosis de 400 y 800 mg). Estos aumentos se observaron los Días 11 y/o 17 con una severidad de Grado 1 (no más de 1.7 X ULN), y se normalizaron hacia la visita del Día 28. Los cambios en los valores de laboratorio clínico fueron menores y no se consideraron clínicamente significativos.

La siguiente tabla muestra la media (DE) de los parámetros farmacocinéticos para BMS-284756 el Día 14 después de la administración de dosis orales diarias de 100, 200, 400 u 800 mg de BMS-284756 durante 14 días (N = 6 para cada grupo de dosis)

Tabla 1. Media \pm DE (Mediana Tmax) de los parámetros farmacocinéticos de BMS-284756 después de 14 días de administración oral

Parámetro Farmacocinético	DOSIS DE BMS-284756			
	100 mg	200 mg	400 mg	800 mg
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	1.70 \pm 0.63	3.05 \pm 0.28	5.65 \pm 0.99	15.3 \pm 6.19
ABC(TAU) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	16.0 \pm 3.3	33.1 \pm 5.7	59.6 \pm 11.9	197.3 \pm 96.2
Tmax (h)	1.13	1.75	1.5	2.5
T-medio (h)	17.8 \pm 3.3	15.5 \pm 4.4	13.3 \pm 2.2	15.5 \pm 4.0
CLR (mL/min)	55.7 \pm 11.7	46.9 \pm 18.5	50.4 \pm 11.0	25.6 \pm 10.0
UR (%)	52.0 \pm 8.5	44.3 \pm 13.1	43.6 \pm 3.2	33.1 \pm 6.0

Se seleccionó la dosis de una vez al día con base en las características farmacocinéticas del medicamento, en particular, su vida media de 13-17 horas. Una dosis de 400 mg se consideró como la dosis objetivo con base en las evaluaciones farmacodinámicas preliminares utilizando los datos preliminares de la CIM de los patógenos comunes (*S. pneumoniae* en particular) y los datos farmacocinéticos que aparecen arriba. Un concepto generalmente aceptado es que con los agentes de la quinolona se requieren proporciones ABC/CIM de más de 30-50 para obtener un resultado clínico satisfactorio; en consecuencia, se proyectó una proporción ABC/CIM para una dosis de 400 mg con la que se pudieran alcanzar estos niveles en infecciones causadas por los patógenos aislados con mayor frecuencia (esto es, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae*)¹⁰.

Se iniciaron tres estudios de Fase II para demostrar la actividad del medicamento en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias. Recientemente concluyó el estudio de Fase II en la Exacerbación Aguda de la Bronquitis Crónica (EABC), un estudio aleatorizado, doble ciego de la terapia con 400 mg durante 5 y 10 días. Los principales resultados confirman la actividad del medicamento en esta indicación. Un total de 427 sujetos fueron admitidos en cuarenta centros de investigación de Norteamérica, Europa y México. La respuesta clínica en los sujetos clínicamente evaluables fue de 90% en el grupo tratado durante 5 días y de 93% en el grupo tratado durante 10 días. Los índices de erradicación microbiológica en los sujetos clínicamente evaluables fueron de 90% en el grupo tratado durante 5 días y de 95% en el grupo tratado durante 10 días. Ocurrieron eventos adversos relacionados con el medicamento en el 18% de los sujetos. Los eventos adversos más frecuentes asociados con el medicamento fueron náuseas (4.2%) y diarrea (3.5%). Los eventos adversos en el SNC fueron mínimos; no se observaron crisis epilépticas. Tampoco se observaron episodios de fototoxicidad, arritmia o tendinitis¹⁰.

Los resultados de una serie de estudios de toxicidad reproductiva demostraron que BMS-284756 no afecta la fertilidad ni el desarrollo embrionario en ratas a dosis hasta de 1000 mg/kg ni el desarrollo prenatal y postnatal en ratas a dosis hasta de 250 mg/kg. BMS-284756 administrado a conejas preñadas a dosis de 6.25 a 25 mg/kg resultaron en cambios asociados con el medicamento tanto en las conejas como en los fetos, con una estrecha concordancia en el grado de toxicidad materna y toxicidad de desarrollo observado con cada dosis. En consecuencia, puede concluirse que BMS-284756 no causa toxicidad embrionaria-fetal selectiva en los conejos¹⁰.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿El BMS-284756 oral en cualesquiera de sus dos esquemas de duración es igual ó mejor que amoxicilina/clavulanato oral en el tratamiento de la sinusitis aguda?

JUSTIFICACIÓN:

En este estudio se compararán la eficacia y la seguridad de un curso de terapia oral de 5 días o 10 días con BMS-284756 versus una terapia de 10 días con amoxicilina/clavulanato. Amoxicilina/clavulanato es una combinación antibacteriana oral que consiste en el antibiótico semisintético amoxicilina y el inhibidor de la betalactamasa clavulanato de potasio. Está indicado en el tratamiento de las infecciones de sinusitis causadas por cepas de *H. influenzae* y *M. catarrhalis* productoras de betalactamasa¹¹. Amoxicilina/clavulanato posee una excelente actividad *in vitro* contra *S. pneumoniae*, y se utiliza ampliamente en el tratamiento de la sinusitis.

El excelente perfil farmacocinético y la actividad del medicamento contra los patógenos objetivo de las vías respiratorias permitirán la eficacia de un curso de tratamiento de 5 días. Entre las razones de este enfoque se encuentran la comodidad de la terapia, un mejor apego al tratamiento, la reducción de los efectos secundarios y la reducción del desarrollo de patógenos resistentes en la comunidad. Los datos con la terapia de 5 días con gatifloxacina en la sinusitis pronostican que este régimen de dosis sería eficaz también con BMS-284756. Además, se ha demostrado la eficacia de cursos de tratamiento cortos con trimetoprim-sulfametoxazol, cefalosporinas y azitromicina en la sinusitis^{11,12}.

OBJETIVO:

-Objetivo primario:

Demostrar la eficacia de BMS-284756, administrado a dosis de 400 mg una vez al día PVO durante 5 o 10 días en el tratamiento de la sinusitis maxilar aguda, no complicada, mostrando índices de curación clínica no inferiores a los de un régimen estándar de amoxicilina/clavulanato administrado a dosis de 500 mg tres veces al día PVO durante 10 días.

-Objetivos secundarios:

Evaluar la seguridad de los tres regímenes del estudio;

Evaluar el uso de recursos para el cuidado de la salud;

Evaluar la preferencia de los sujetos entre el antibiótico actual y los antibióticos anteriores;

Evaluar el tiempo para la mejoría de los principales síntomas de sinusitis;

Evaluar el tiempo para la resolución de los principales síntomas de sinusitis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿El BMS-284756 oral en cualesquiera de sus dos esquemas de duración es igual ó mejor que amoxicilina/clavulanato oral en el tratamiento de la sinusitis aguda?

JUSTIFICACIÓN:

En este estudio se compararán la eficacia y la seguridad de un curso de terapia oral de 5 días o 10 días con BMS-284756 versus una terapia de 10 días con amoxicilina/clavulanato. Amoxicilina/clavulanato es una combinación antibacteriana oral que consiste en el antibiótico semisintético amoxicilina y el inhibidor de la betalactamasa clavulanato de potasio. Está indicado en el tratamiento de las infecciones de sinusitis causadas por cepas de *H. influenzae* y *M. catarrhalis* productoras de betalactamasa¹¹. Amoxicilina/clavulanato posee una excelente actividad *in vitro* contra *S. pneumoniae*, y se utiliza ampliamente en el tratamiento de la sinusitis.

El excelente perfil farmacocinético y la actividad del medicamento contra los patógenos objetivo de las vías respiratorias permitirán la eficacia de un curso de tratamiento de 5 días. Entre las razones de este enfoque se encuentran la comodidad de la terapia, un mejor apego al tratamiento, la reducción de los efectos secundarios y la reducción del desarrollo de patógenos resistentes en la comunidad. Los datos con la terapia de 5 días con gatifloxacina en la sinusitis pronostican que este régimen de dosis sería eficaz también con BMS-284756. Además, se ha demostrado la eficacia de cursos de tratamiento cortos con trimetoprim-sulfametoxazol, cefalosporinas y azitromicina en la sinusitis^{11,12}.

OBJETIVO:

-Objetivo primario:

Demostrar la eficacia de BMS-284756, administrado a dosis de 400 mg una vez al día PVO durante 5 o 10 días en el tratamiento de la sinusitis maxilar aguda, no complicada, mostrando índices de curación clínica no inferiores a los de un régimen estándar de amoxicilina/clavulanato administrado a dosis de 500 mg tres veces al día PVO durante 10 días.

-Objetivos secundarios:

Evaluar la seguridad de los tres regímenes del estudio;

Evaluar el uso de recursos para el cuidado de la salud;

Evaluar la preferencia de los sujetos entre el antibiótico actual y los antibióticos anteriores;

Evaluar el tiempo para la mejoría de los principales síntomas de sinusitis;

Evaluar el tiempo para la resolución de los principales síntomas de sinusitis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿El BMS-284756 oral en cualesquiera de sus dos esquemas de duración es igual ó mejor que amoxicilina/clavulanato oral en el tratamiento de la sinusitis aguda?

JUSTIFICACIÓN:

En este estudio se compararán la eficacia y la seguridad de un curso de terapia oral de 5 días o 10 días con BMS-284756 versus una terapia de 10 días con amoxicilina/clavulanato. Amoxicilina/clavulanato es una combinación antibacteriana oral que consiste en el antibiótico semisintético amoxicilina y el inhibidor de la betalactamasa clavulanato de potasio. Está indicado en el tratamiento de las infecciones de sinusitis causadas por cepas de *H. influenzae* y *M. catarrhalis* productoras de betalactamasa¹¹. Amoxicilina/clavulanato posee una excelente actividad *in vitro* contra *S. pneumoniae*, y se utiliza ampliamente en el tratamiento de la sinusitis.

El excelente perfil farmacocinético y la actividad del medicamento contra los patógenos objetivo de las vías respiratorias permitirán la eficacia de un curso de tratamiento de 5 días. Entre las razones de este enfoque se encuentran la comodidad de la terapia, un mejor apego al tratamiento, la reducción de los efectos secundarios y la reducción del desarrollo de patógenos resistentes en la comunidad. Los datos con la terapia de 5 días con gatifloxacina en la sinusitis pronostican que este régimen de dosis sería eficaz también con BMS-284756. Además, se ha demostrado la eficacia de cursos de tratamiento cortos con trimetoprim-sulfametoxazol, cefalosporinas y azitromicina en la sinusitis^{11,12}.

OBJETIVO:

-Objetivo primario:

Demostrar la eficacia de BMS-284756, administrado a dosis de 400 mg una vez al día PVO durante 5 o 10 días en el tratamiento de la sinusitis maxilar aguda, no complicada, mostrando índices de curación clínica no inferiores a los de un régimen estándar de amoxicilina/clavulanato administrado a dosis de 500 mg tres veces al día PVO durante 10 días.

-Objetivos secundarios:

Evaluar la seguridad de los tres regímenes del estudio;

Evaluar el uso de recursos para el cuidado de la salud;

Evaluar la preferencia de los sujetos entre el antibiótico actual y los antibióticos anteriores;

Evaluar el tiempo para la mejoría de los principales síntomas de sinusitis;

Evaluar el tiempo para la resolución de los principales síntomas de sinusitis.

HIPOTESIS:

-X0: El BMS-284756 es un mejor tratamiento y de más corta duración para el tratamiento de la sinusitis maxilar aguda que el actual tratamiento estándar con amoxicilina/clavulanato por 10 días.

-X1: El BMS284756 NO es un mejor tratamiento y de más corta duración para el tratamiento de la sinusitis maxilar aguda que el actual tratamiento estándar con amoxicilina/clavulanato por 10 días.

DISEÑO:

Estudio Comparativo, Doble ciego, Observacional, Prospectivo, Longitudinal y Aleatorizado.

MATERIALES Y MÉTODO:

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Serán elegibles para participar en el estudio sujetos adultos (de 18 años o más) cuya historia clínica, examen físico, signos y síntomas, y hallazgos radiológicos sugieran un diagnóstico clínico de sinusitis maxilar aguda y no complicada.

El estudio se llevará a cabo en varios centros de pacientes externos. Aproximadamente 627 sujetos con sinusitis maxilar aguda, no complicada, serán distribuidos aleatoriamente a un tratamiento con BMS-284756 (x 5 días), a un tratamiento con BMS-284756 (x 10 días) o a un tratamiento con amoxicilina/clavulanato (x 10 días) en una proporción de 1:1:1. Se anticipa que la admisión de la totalidad de los sujetos en el estudio tardará siete meses. La participación total de los sujetos en el estudio será de aproximadamente seis semanas. Todos los sujetos que reciban por lo menos una dosis del medicamento del estudio serán evaluados para la seguridad.

El propósito de este estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, de Fase III es demostrar la eficacia de BMS-284756 administrado a dosis de 400 mg PVO una vez al día durante 5 o 10 días en el tratamiento de la sinusitis maxilar aguda no complicada. La eficacia se evaluará con respecto a un régimen estándar de Amoxicilina/Clavulanato oral administrado a dosis de 500 mg tres veces al día durante 10 días. Cualquiera de los regímenes de BMS-284756 se considerará eficaz si puede demostrarse que su verdadero índice de curación clínica no es inferior en más de 15% al índice de curación clínica del agente comparativo.

TAMAÑO Y POTENCIA DE LA MUESTRA:

Si se asume un índice de curación clínica de aproximadamente 80% para cada grupo de tratamiento, se necesitarían 177 sujetos clínicamente evaluables en cada grupo de tratamiento para el análisis primario de la eficacia, a fin de obtener una potencia de por lo menos 90% para afirmar la no inferioridad del grupo de tratamiento del BMS-284756 (régimen de 5 o 10 días) respecto al grupo de tratamiento de la amoxicilina/clavulanato [esto es, el límite más bajo del intervalo de confianza de 97.5% para la

HIPOTESIS:

-X0: El BMS-284756 es un mejor tratamiento y de más corta duración para el tratamiento de la sinusitis maxilar aguda que el actual tratamiento estándar con amoxicilina/clavulanato por 10 días.

-X1: El BMS284756 NO es un mejor tratamiento y de más corta duración para el tratamiento de la sinusitis maxilar aguda que el actual tratamiento estándar con amoxicilina/clavulanato por 10 días.

DISEÑO:

Estudio Comparativo, Doble ciego, Observacional, Prospectivo, Longitudinal y Aleatorizado.

MATERIALES Y MÉTODO:

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Serán elegibles para participar en el estudio sujetos adultos (de 18 años o más) cuya historia clínica, examen físico, signos y síntomas, y hallazgos radiológicos sugieran un diagnóstico clínico de sinusitis maxilar aguda y no complicada.

El estudio se llevará a cabo en varios centros de pacientes externos. Aproximadamente 627 sujetos con sinusitis maxilar aguda, no complicada, serán distribuidos aleatoriamente a un tratamiento con BMS-284756 (x 5 días), a un tratamiento con BMS-284756 (x 10 días) o a un tratamiento con amoxicilina/clavulanato (x 10 días) en una proporción de 1:1:1. Se anticipa que la admisión de la totalidad de los sujetos en el estudio tardará siete meses. La participación total de los sujetos en el estudio será de aproximadamente seis semanas. Todos los sujetos que reciban por lo menos una dosis del medicamento del estudio serán evaluados para la seguridad.

El propósito de este estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, de Fase III es demostrar la eficacia de BMS-284756 administrado a dosis de 400 mg PVO una vez al día durante 5 o 10 días en el tratamiento de la sinusitis maxilar aguda no complicada. La eficacia se evaluará con respecto a un régimen estándar de Amoxicilina/Clavulanato oral administrado a dosis de 500 mg tres veces al día durante 10 días. Cualquiera de los regímenes de BMS-284756 se considerará eficaz si puede demostrarse que su verdadero índice de curación clínica no es inferior en más de 15% al índice de curación clínica del agente comparativo.

TAMAÑO Y POTENCIA DE LA MUESTRA:

Si se asume un índice de curación clínica de aproximadamente 80% para cada grupo de tratamiento, se necesitarían 177 sujetos clínicamente evaluables en cada grupo de tratamiento para el análisis primario de la eficacia, a fin de obtener una potencia de por lo menos 90% para afirmar la no inferioridad del grupo de tratamiento del BMS-284756 (régimen de 5 o 10 días) respecto al grupo de tratamiento de la amoxicilina/clavulanato [esto es, el límite más bajo del intervalo de confianza de 97.5% para la

diferencia en los índices de curación (BMS-284756 – amoxicilina/clavulanato) es superior o equivalente a -15%]. Con un índice estimado de casos evaluables de 85%, deben admitirse 627 sujetos (209 en cada grupo de tratamiento). Sin embargo, el incremento final puede ajustarse dependiendo de los índices de casos evaluables y los índices acumulados de curación clínica observados.

DESCRIPCIONES DE LOS GRUPOS DE DATOS:

Son de interés tres poblaciones del estudio:

- Todos los sujetos tratados: Todos los sujetos que reciban el medicamento del estudio;
- Sujetos clínicamente elegibles: Todos los sujetos tratados que cumplan con la definición de la enfermedad.
- Sujetos clínicamente evaluables: Todos los sujetos clínicamente elegibles que cumplan con los criterios de evaluación.

Sujetos microbiológicamente evaluables: Todos los sujetos clínicamente evaluables que tengan un patógeno de pretratamiento evaluable.

SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO:

Criterios de inclusión

- Hombres o mujeres de dieciocho años de edad o mayores, en quienes está indicada la terapia oral;
- Sujetos con signos y síntomas clínicos consistentes con infección aguda del seno maxilar, comprobada por:
 - 1) Dolor* y/o hipersensibilidad facial* en una o ambas áreas maxilares (la duración de los signos y síntomas de sinusitis es de más de 7 días y menos de 28 días),
 - 2) Dos o más de los siguientes signos/síntomas/hallazgos de laboratorio:
 - (a) Fiebre* (temperatura oral $>38^{\circ}\text{C}$ o $>100.4^{\circ}\text{F}$, temperatura timpánica $>38.5^{\circ}\text{C}$ o $>101.2^{\circ}\text{F}$, o temperatura rectal $>39^{\circ}\text{C}$ o $>102.2^{\circ}\text{F}$),
 - (b) Leucocitosis ($> 10,000$ leucocitos/ mm^3 o $>15\%$ de formas en banda),

* principales signos/síntomas

- (c) Congestión nasal,
- (d) Drenaje postnasal,
- (e) Tos frecuente,
- (f) Cefalea.

1) Por lo menos uno de los siguientes hallazgos en el examen físico:

- (a) Descarga purulenta del orificio del seno maxilar*, o
- (b) Descarga purulenta de la nariz, o
- (c) Drenaje purulento en la faringe posterior.

- Debe obtenerse la documentación radiológica de la sinusitis maxilar (por rayos X o examen de TC) para confirmar el diagnóstico clínico de sinusitis. Las radiografías se consideran como un apoyo del diagnóstico si hay evidencia de por lo menos una de las siguientes características en uno o ambos senos maxilares:

- 1) Opacificación, o
- 2) Un nivel de aire/líquido.

NOTA: La transiluminación y/o la sinuscopia pueden utilizarse únicamente como procedimientos preliminares de diagnóstico; el diagnóstico de sinusitis debe documentarse antes de la distribución aleatoria con una radiografía positiva, según se define arriba.

- Deberá obtenerse el consentimiento informado del sujeto o de su representante legalmente autorizado.
- Las mujeres en edad fértil (MEF) deberán tener una prueba de embarazo en suero u orina con resultado negativo (sensibilidad mínima 25 UI/L o su equivalente en unidades de HCG) obtenida en las 48 anteriores al inicio de la administración del medicamento del estudio.

Se consideran como mujeres en edad fértil (MEF) las mujeres que hayan tenido menarca y no se hayan sometido a una esterilización quirúrgica eficaz (histerectomía, ligadura bilateral de trompas u ovariectomía bilateral) o que no sean posmenopáusicas [amenorrea por ≥ 12 meses consecutivos; o

* principales signos/síntomas

mujeres que están recibiendo una terapia de sustitución hormonal (TSH) con un nivel plasmático documentado de hormona foliculoestimulante (FSH) de >35 mIU/ml]. Las mujeres que estén utilizando hormonas anticonceptivas orales, implantables o inyectables, o productos mecánicos como dispositivos intrauterinos o métodos de barrera (diafragma, preservativos, espermicidas) para prevenir el embarazo, que practiquen la abstinencia o cuya pareja sea estéril (por ejemplo, vasectomía) también se considerarán como mujeres fértiles.

Las MEF deben comprometerse a utilizar un método anticonceptivo eficaz desde que inicie la administración del medicamento del estudio hasta que concluya el estudio.

Criterios de exclusión

Los sujetos que cumplan con cualquiera de los siguientes criterios en el momento de la admisión no son elegibles y serán excluidos del estudio:

- Sujetos que se presenten con un episodio actual de sinusitis con síntomas por más de 28 días;
- Tres o más episodios de sinusitis aguda en los seis meses anteriores;
- Sinusitis complicada (por ejemplo, tumor blando de Pott, malignidad que afecta el seno, osteomielitis, infección del hueso contiguo, o necesidad de cirugía reconstructiva);
- Anormalidad anatómica que involucra el ostium del seno maxilar y que dañaría el drenaje del seno, pudiendo afectar la respuesta a la terapia (por ejemplo, defecto postraumático o posquirúrgico);
- Cirugía reciente de la nariz o los senos nasales (esto es, en los 3 meses anteriores a la admisión);
- Sinusitis nosocomial secundaria a trauma de la cabeza o intubación nasotraqueal;
- Haber recibido más de una sola dosis de cualquier terapia con antibióticos sistémicos en los 7 días anteriores a la admisión, o probabilidad de recibir otros antibióticos sistémicos durante su participación en el estudio;
- Sujetos que, en opinión del Investigador, podrían requerir una terapia antibacteriana a largo plazo (por más de 10 días);
- Sujetos con fibrosis quística;
- Enfermedad hepática actual conocida y clínicamente significativa, o niveles conocidos de ALT y/o AST y/o bilirrubina total ≥ 3 veces el límite máximo normal;

- Insuficiencia renal conocida (por ejemplo, creatinina sérica >2.0 mg/dL [176.7 $\mu\text{mol/L}$] o que requiera diálisis renal);
- Antecedentes de reacción de hipersensibilidad seria (por ejemplo, urticaria, anafilaxis) a cualquier compuesto de la quinolona o betalactámico;
- Sujetos con diagnóstico previo de enfermedad(es) de la función inmunológica (por ejemplo, SIDA, recuento actual de neutrófilos $<1000/\text{mm}^3$);

NOTA: Pueden admitirse en el estudio sujetos con infección por VIH que no hayan desarrollado SIDA (esto es, que no tengan antecedentes de infección oportunista/malignidad y/o recuentos de CD4 de >200 células/ mm^3).

- Síndromes de malabsorción u otros trastornos gastrointestinales que afectan la absorción del medicamento;
- Uso de un agente de investigación en forma concomitante o en los 30 días inmediatamente anteriores a la admisión en este estudio;
- Embarazo y/o lactancia;
- Mujeres fértiles que no estén utilizando un método de control natal adecuado;
- Haber sido admitido anteriormente en cualquier estudio con BMS-284756;
- Presencia de cualquier trastorno o enfermedad que pueda interferir con la evaluación del medicamento del estudio y/o debido a la cual, en opinión del investigador, no sería adecuado admitir al sujeto en el estudio.

ASIGNACIÓN AL GRUPO DE TRATAMIENTO:

Los sujetos que se consideren elegibles y que hayan proporcionado su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio serán asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento en una proporción de 1:1:1. Para admitir a un sujeto en el estudio, se hará una llamada telefónica al centro de distribución aleatoria central utilizando un número telefónico gratuito que funcionará las 24 horas. Mediante el proceso de distribución aleatoria, los sujetos serán asignados a uno de los tres grupos de tratamiento, con un equilibrio adecuado en cada centro del estudio, utilizando un diseño de permuta de bloques.

Sólo el personal autorizado del centro del estudio tendrá acceso al sistema telefónico. Antes de llamar al centro de distribución aleatoria central para la admisión y distribución aleatoria del sujeto, deberá llenarse la Hoja de Trabajo de Información para la Distribución Aleatoria; una copia de la Hoja de Trabajo debe estar disponible en todo momento. Cuando se haga la llamada telefónica al centro de distribución aleatoria central para la asignación aleatoria del sujeto a uno de los tratamientos, se solicitará la siguiente información:

- ID de usuario (identificación) y PIN (número de identificación personal), que le son asignados al centro de investigación por el centro de distribución aleatoria;
- Número de protocolo;
- Fecha de nacimiento del sujeto;
- Sexo del sujeto;

Es responsabilidad del investigador principal asegurarse de que el sujeto sea elegible para el estudio antes de solicitar la distribución aleatoria.

La información proporcionada por el centro de distribución aleatoria central consistirá en un número de identificación único (*Número de sujeto*). Este número único debe utilizarse en el resto de la documentación y la correspondencia, incluyendo las FRCs.

El procedimiento exacto de la distribución aleatoria será descrito en un manual de instrucciones para cada Investigador.

DISEÑO CIEGO/RUPTURA DEL DISEÑO CIEGO:

Diseño ciego

Los regímenes del estudio serán administrados conforme a un diseño doble ciego a fin de ocultar las diferencias entre los tres regímenes. El placebo de BMS-284756 oral y el placebo de amoxicilina/clavulanato serán idénticos a los medicamentos activos del estudio. El Investigador, el personal del estudio, el sujeto y el patrocinador desconocerán las asignaciones a los tratamientos hasta que hayan concluido todas las evaluaciones de los resultados (eficacia y seguridad) y se haya cerrado la base de datos.

Ruptura del diseño ciego

El diseño ciego es crítico para la integridad de este estudio clínico con medicamentos. Sin embargo, en caso de presentarse una emergencia médica en algún sujeto, **en la cual el conocimiento del producto de investigación sea crítico para el manejo del sujeto**, el médico tratante podrá tener acceso al código ciego de dicho sujeto.

Antes de revelar el código ciego del tratamiento de un sujeto en particular, el Investigador debe demostrar que la información es necesaria, esto es, que alterará el manejo inmediato del sujeto. En muchos casos, particularmente cuando la emergencia no se asocia claramente con el producto de investigación, el problema puede manejarse adecuadamente asumiendo que el sujeto está recibiendo el producto activo sin necesidad de romper el código ciego. La necesidad de romper el código ciego debe discutirse primero con el Monitor Médico responsable y deberá determinarse el mejor método para hacerlo.

En cualquier caso en que se rompa el diseño ciego, deberá llenarse la forma de ruptura del diseño ciego. Los detalles sobre la ruptura de código ciego (por ejemplo, fecha, hora, motivo) deberán registrarse en la forma de reporte de caso, con excepción de la identidad del medicamento del estudio.

TERAPIA DEL ESTUDIO:

Administración del tratamiento

BMS-284756 será administrado por vía oral en tabletas de 400 mg una vez al día durante 5 o 10 días; amoxicilina/clavulanato será administrado por vía oral en una formulación oral sólida para un régimen de administración de 500 mg tres veces al día durante 10 días. Además, el grupo tratado con BMS-284756 por 10 días recibirá una formulación de placebo tres veces al día para mantener el diseño ciego del estudio. El grupo tratado con BMS-284756 por 5 días recibirá una tableta de placebo una vez al día durante otros 5 días y una formulación de placebo tres veces al día durante la totalidad del periodo de administración de 10 días para mantener el diseño ciego del estudio. El grupo tratado con amoxicilina/clavulanato también recibirá una tableta de placebo una vez al día para mantener el diseño ciego del estudio. BMS-284756, amoxicilina/clavulanato o el placebo pueden tomarse sin alimentos. Sin embargo, el intervalo entre la administración de cada dosis debe ser lo más cercano posible a 8 horas.

Modificaciones a la dosis

No se harán modificaciones a la dosis.

Apego al tratamiento

Para facilitar el apego al tratamiento, se les pedirá a los sujetos que llenen un diario de medicación que será proporcionado por BMS, en el que anotarán la hora y la fecha en la que toman cada dosis y la cantidad de medicamento no utilizado que devuelvan. Este diario será devuelto al Investigador en la visita efectuada después del tratamiento, junto con el medicamento que no se haya utilizado.

El personal del centro del estudio recibirá instrucciones para registrar el número de dosis que toman los sujetos, a fin de garantizar el apego al protocolo.

TERAPIA ANTERIOR Y TERAPIA CONCOMITANTE:

Los sujetos no deben recibir más de una sola dosis de otro antibiótico sistémico en los 7 días inmediatamente anteriores a la distribución aleatoria, ni ningún otro antibiótico sistémico durante el periodo comprendido entre la distribución aleatoria y la evaluación efectuada después del estudio. Si se inicia la administración de un agente antimicrobiano distinto al medicamento del estudio, el sujeto deberá someterse a una evaluación completa que incluirá todos los procedimientos requeridos en la evaluación posterior al tratamiento.

Pueden administrarse otros medicamentos además de antibacterianos según esté indicado, los cuales deberán registrarse en la forma de reporte de caso. Pueden administrarse medicamentos auxiliares a los sujetos, como descongestivos orales o tópicos, antihistamínicos y esteroides intranasales según se requiera. En la forma de reporte de caso deberá registrarse la información completa sobre el uso de todos los medicamentos administrados en forma concomitante a la terapia del estudio y durante el periodo de post-tratamiento. Además, las terapias concomitantes o posteriores al tratamiento, como la aplicación de calor o la inhalación de vapor de agua caliente, también deberán documentarse en la forma de reporte de caso.

Debido a sus efectos sobre la absorción y excreción de las quinolonas, debe evitarse la administración de los siguientes medicamentos 4 horas antes y 2 horas después de la administración del medicamento del estudio:

- Compuestos que contengan cationes (por ejemplo, FeSO_4);
- Antiácidos que contengan magnesio, aluminio o calcio;
- Multivitaminas;
- Sucralfato;

- Probenecid.

Además, los compuestos de la quinolona pueden interactuar con algunos otros medicamentos, como la teofilina, la warfarina y la ciclosporina. En consecuencia, podría ser aconsejable que los sujetos que toman estos medicamentos se sometan a un monitoreo apropiado de los niveles séricos durante el curso del estudio.

RETIRO DE SUJETOS DE LA TERAPIA:

Los sujetos pueden ser retirados de la terapia del estudio en cualquier momento por cualquiera de las siguientes causas:

- Un evento adverso;
- Persistencia o empeoramiento de los signos y síntomas de la infección aguda después de tres días de terapia con el medicamento del estudio;
- Enfermedad intercurrente;
- Decisión del sujeto de no seguir participando en el estudio;
- En opinión del Investigador, es lo mejor para el sujeto;
- Si una mujer que está participando en el estudio se embaraza durante la administración del medicamento del estudio, deberá ser retirada inmediatamente del estudio; o
- Terminación del estudio por BMS.

PROCEDIMIENTOS Y OBSERVACIONES DEL ESTUDIO:

Evaluación de los sujetos

a) Procedimientos de Pretratamiento/Primera Visita

Deberán efectuarse los siguientes procedimientos en cada sujeto dentro de las 48 horas anteriores al inicio del tratamiento con el medicamento del estudio:

- Consentimiento informado por escrito (obtenido antes de realizar cualquier otro procedimiento del estudio);

- Evaluación clínica de los signos y síntomas;
- Radiografía del seno;
- Historia clínica general, incluyendo la evaluación de los antecedentes de sinusitis en los 3 años anteriores;
- Examen físico completo, incluyendo examen nasal con otoscopio o rinoscopio fibroóptico (de ser posible, con visualización del meato medio y/o el orificio del seno maxilar);
- Evaluación de los signos vitales en posición sentada: presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria, temperatura (únicamente oral, rectal o timpánica);
- Prueba de embarazo (para mujeres en edad fértil);
- Obtención de muestras de sangre y orina para las pruebas de laboratorio; y
- Asignación aleatoria y entrega del medicamento del estudio.

b) Procedimientos durante el tratamiento (Día 3 a Día 5)

Los sujetos serán observados por el Investigador durante el intervalo del Día 3 al Día 5, de la siguiente manera:

- Evaluación de los signos vitales en posición sentada: presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria, temperatura (únicamente oral, rectal o timpánica);
- Evaluación clínica de los signos y síntomas de infección (esto es, en comparación con los signos y síntomas de pretratamiento);
- Evaluación de eventos adversos;
- Obtención de muestras de sangre y orina para las pruebas de laboratorio;
- Evaluación del uso del medicamento;
- Evaluación del uso de recursos para el cuidado de la salud; y
- Revisión del diario de síntomas del sujeto.

Suspensión prematura del medicamento del estudio

Los sujetos que, en opinión del Investigador, deban retirarse del tratamiento con el medicamento del estudio debido al empeoramiento de la respuesta clínica después de por lo menos tres días de terapia con el medicamento del estudio, se sujetarán a los procedimientos previstos para después del tratamiento antes de iniciar una terapia con un antibiótico alternativo. La terapia con antibióticos que reciba el sujeto después del estudio deberá registrarse en la sección de medicamentos concomitantes de la FRC. El Uso de Recursos para el Cuidado de la Salud se evaluará hasta la Visita de Seguimiento Extendido (Días +21 a +28).

c) Visita al Final del Tratamiento (Día +1 a Día +3)

Los sujetos serán observados después de que concluya la terapia con el medicamento del estudio (en el intervalo del Día +1 al Día +3), de la siguiente manera:

- Examen físico, incluyendo examen nasal con otoscopio o rinoscopio fibroóptico (de ser posible, con visualización del meato medio y/o del orificio del seno maxilar);
- Evaluación de signos vitales en posición sentada: presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria, temperatura (únicamente oral, rectal o timpánica);
- Evaluación clínica de los signos y síntomas de infección (esto es, en comparación con los signos y síntomas de pretratamiento);
- Obtención de muestras de sangre y orina para las pruebas de laboratorio;
- Evaluación de eventos adversos;
- Los sujetos devolverán el envase de blister del medicamento y se concluirá la evaluación del uso del medicamento;
- Evaluación de la respuesta;
- Evaluación del uso de recursos para el cuidado de la salud; y
- Revisión del diario de síntomas del sujeto.

d) Visita Después del Tratamiento (Prueba de Curación: Día +7 a Día +14)

Los sujetos serán observados después de que concluya la terapia con el medicamento del estudio (en el intervalo del Día +7 al Día +14), de la siguiente manera:

- Radiografía del seno;
- Examen físico, incluyendo examen nasal con otoscopio o rinoscopio fibroóptico (de ser posible, con visualización del meato medio y/o del orificio del seno maxilar);
- Evaluación de signos vitales en posición sentada: presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria, temperatura (únicamente oral, rectal o timpánica);
- Obtención de muestras de sangre y orina para las pruebas de laboratorio;
- Evaluación clínica de los signos y síntomas de infección (esto es, en comparación con los signos y síntomas de pretratamiento);
- Prueba de embarazo (para mujeres en edad fértil);
- Evaluación de eventos adversos;
- Evaluación del uso de recursos para el cuidado de la salud;
- Evaluación de la respuesta;
- Aplicación del cuestionario de preferencia del sujeto y revisar que esté completo; y
- Revisión del diario de síntomas del sujeto.

e) Seguimiento Extendido (Llamada telefónica: Día +21 a Día +28)

El personal del estudio llamará por teléfono a los sujetos durante el intervalo del Día +21 al Día +28, y les hará preguntas para:

- Evaluar los eventos adversos;
- Evaluar los síntomas de infección (esto es, en comparación con los síntomas de infección en la visita de pretratamiento);
- Evaluar el uso de recursos para el cuidado de la salud; y

- Revisar el diario de síntomas del sujeto.

Si los síntomas del sujeto han empeorado y persiste el drenaje sinusal, o bien éste ha vuelto a presentarse después de una mejoría inicial, deberá programarse una visita al consultorio para efectuar las pruebas de diagnóstico que estén clínicamente indicadas.

Criterios para la evaluación de la respuesta

Respuesta clínica

En el momento de la visita efectuada al final del tratamiento (Día +1 a Día +3) y en la visita efectuada después del tratamiento (Día +7 a Día +14), el Investigador evaluará la respuesta del sujeto a la terapia conforme a los siguientes criterios:

CURACIÓN

Resolución completa de los principales signos y síntomas relevantes para la infección de sinusitis original o mejoría a un nivel tal que no se requiere una terapia antimicrobiana adicional. Asimismo, cuando haya una radiografía del seno disponible, el aspecto radiográfico de los senos debe ser por lo menos estable.

FRACASO

Cualquiera de las siguientes características:

- Ausencia de mejoría de uno o más de los principales signos y síntomas relevantes para la infección de sinusitis original después de por lo menos tres días de terapia con el medicamento del estudio;
- El sujeto recibe una terapia con un antibiótico adicional o alternativo debido a la persistencia, empeoramiento, o aparición de nuevos signos y síntomas de infección sinusal aguda;
- Aparición de nuevos signos y/o síntomas de infección sinusal aguda.

IMPOSIBLE DE DETERMINAR

Pueden presentarse circunstancias especiales que impidan la clasificación en las categorías de Curación o Fracaso. Por ejemplo, no se llevó a cabo una evaluación de los signos y síntomas clínicos después del tratamiento.

Criterios para la evaluación de la recidiva

La recidiva se define como un sujeto con mejoría y/o resolución de los signos y síntomas agudos relevantes para la infección de sinusitis original en la visita efectuada después del tratamiento (Día +7 a Día +14), pero que luego desarrolla síntomas recurrentes después de la visita de post-tratamiento y requiere una terapia adicional con antibióticos.

Criterios de evaluación

Para ser Clínicamente evaluable, el sujeto debe:

- Cumplir con todos los criterios de inclusión y no ajustarse a ninguno de los criterios de exclusión;
- Recibir el medicamento del estudio durante por lo menos 5 días (por lo menos durante 3 días en casos de fracaso);
- Recibir una evaluación de la Prueba de Curación después del tratamiento;
- No haber recibido un antibiótico sistémico, además del medicamento del estudio, en forma concomitante o después del tratamiento, excepto si lo recibió para tratar un Fracaso Clínico.

Criterios que definen a los Sujetos Clínicamente Elegibles

Todos los sujetos que hayan recibido por lo menos una dosis del medicamento del estudio y cumplan con la definición de la enfermedad serán evaluados como Sujetos Elegibles.

Criterios que definen a Todos los Sujetos Tratados

Todos los sujetos que hayan recibido por lo menos una dosis del medicamento del estudio serán evaluados en la categoría de Todos los Sujetos Tratados.

Criterios para la evaluación de una nueva infección

Una infección nueva se define como cualquiera de los siguientes casos, ocurrido en cualquier momento durante o después de la terapia:

- Aislamiento de cualquier patógeno de un nuevo sitio de infección, con signos y síntomas clínicos asociados; o

- Presencia de signos y síntomas clínicos que indican una nueva infección, para la cual usualmente no se obtiene un cultivo (por ejemplo, infección cutánea).

Precauciones/Restricciones

Algunas quinolonas se han asociado con fototoxicidad (esto es, erupción cutánea, eritema en la piel expuesta al sol). Aunque los datos disponibles sugieren que BMS-284756 tiene un potencial mucho menor que otros agentes para inducir fototoxicidad, debe advertírsele a los sujetos que eviten exponerse excesivamente al sol o a la luz ultravioleta artificial durante el tratamiento con el medicamento del estudio y que, en caso de fototoxicidad, deberán suspender la administración del medicamento del estudio y notificar inmediatamente al Investigador.

Se han reportado desgarramientos del tendón de Aquiles y otros tendones con algunas quinolonas. Si los sujetos desarrollan dolor o inflamación de los tendones, deberá prescribirse reposo y restricción del ejercicio hasta que pueda descartarse el desgarramiento de tendones.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales en sujetos que están recibiendo una terapia con penicilina. Estas reacciones tienen más probabilidades de ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a la penicilina y/o antecedentes de sensibilidad a varios alérgenos.

MATERIALES DEL ESTUDIO:

No aplicable.

PRUEBAS DE LABORATORIO:

Pruebas de laboratorio clínico

Se llevarán a cabo las siguientes pruebas de laboratorio dentro de las 48 horas anteriores al inicio de la terapia del estudio y en los intervalos señalados durante y después de la administración del medicamento del estudio.

Hematología

Hemoglobina
Hematócrito
Recuento de leucocitos, y diferencial de 5 partes incluyendo neutrófilos
inmaduros
Plaquetas

Química sérica

AST (TGO)
ALT (TGP)
Bilirrubina total
Bilirrubina directa
Fosfatasa alcalina
Creatinina
Nitrógeno ureico (NUS)
Glucosa
Amilasa
Electrolitos (sodio, potasio, cloruro, bicarbonato/CO₂)

Análisis de orina

Tira reactiva
Examen microscópico completo (sí la tira reactiva resulta positiva)

Prueba de embarazo

Se llevará a cabo antes y después del tratamiento (Día +1 a Día +3) en las mujeres con potencial para concebir.

Obtención y transporte de muestras

Todas las pruebas de embarazo en orina se llevarán a cabo en el centro del estudio durante la visita de la paciente al consultorio. Las pruebas de embarazo en suero se entregarán al laboratorio sólo si la prueba en orina efectuada después del tratamiento resulta positiva y se requiere la confirmación del embarazo.

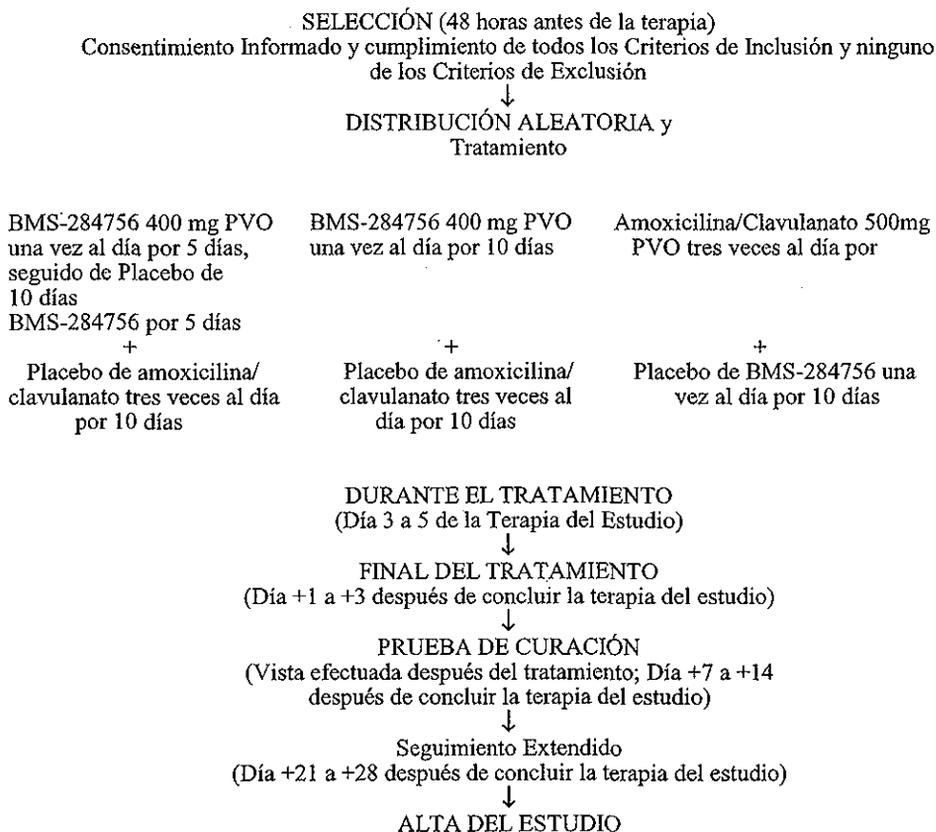
HOJA DE CAPTURA DE DATOS/CALENDARIO DE ACTIVIDADES:

Procedimiento	Pretratamiento		Final del tratamiento (Días +1 a +3)	Después del tratamiento (Días +7 a +14) ^a	Seguimiento Extendido (Día +21 a +28) ^b
	Primera Visita (En las 48 horas anteriores a la administración de la dosis)	Durante el tratamiento o (Días 3 a 5)			
Consentimiento informado	X	--	--	--	--
Criterios de Inclusion/Exclusion	X	--	--	--	--
Historia clínica ^d	X	--	--	--	--
Examen físico	X	--	X	X	--
Examen nasal	X	--	X	X	--
Signos vitales ^e	X	X	X	X	--
Signos y síntomas clínicos	X	X	X	X	X ^f
Radiografía del seno ^o	X	--	--	X	--
Pruebas de laboratorio	X	X ^g	X ^g	X ^g	--
Prueba de embarazo	X	--	--	X	--
Distribución aleatoria y entrega del medicamento del estudio	X	--	--	--	--
Reporte de eventos adversos	--	X	X	X	X
Evaluación del uso del medicamento	--	X	X	--	--
Evaluación de la respuesta	--	--	X	X	--
Evaluación del uso de recursos para el cuidado de la salud	--	X	X	X	X
Cuestionario para evaluar la preferencia de los sujetos	--	--	--	X	--
Diario de síntomas de los sujetos ^h	--	X	X	X	X

- a Los sujetos que suspendan prematuramente la terapia del estudio se sujetarán a todos los procedimientos de post-tratamiento en el momento de la terminación y antes de recibir un antibiótico alternativo.
- b Llamada telefónica.
- c Radiografía o examen por TC; deberá utilizarse la misma modalidad radiográfica tanto en la visita de pretratamiento como en la visita efectuada después del tratamiento.
- d Incluye la evaluación de los antecedentes de sinusitis.
- e Presión arterial, pulso, frecuencia respiratoria y temperatura en posición sentada.
- f Sólo síntomas; Si hay evidencia de recidiva, el sujeto deberá programarse para una visita al consultorio lo más pronto posible.
- g Deben realizarse. Todas las pruebas de laboratorio con resultados anormales (por ejemplo, PFHs, amilasa) deberán repetirse hasta que se restablezcan los niveles de pretratamiento o el Investigador las considere clínicamente irrelevantes.
- h La información sobre la mejoría y resolución de los síntomas se obtendrá diariamente hasta que todos los síntomas se hayan resuelto o hasta que se lleve a cabo la visita del seguimiento extendido.

NOTA: El Día 1 es el Primer Día de la terapia con el medicamento del estudio.
El Día +1 es el Primer Día Después de concluir la terapia con el medicamento del estudio.

REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL ESTUDIO:



CRONOGRAMA:

- a) Revisión bibliográfica (agosto01).
- b) Elaboración del Protocolo (octubre 01).
- c) Captación de Información (noviembre01-mayo02).
- d) Procesamiento y análisis de datos (junio-agosto 02).
- e) Elaboración del informe técnico final (septiembre-octubre 02).
- f) Divulgación de los resultados (noviembre 02).

**ESTA TESIS NO SALIR
DE LA BIBLIOTECA**

RECURSOS HUMANOS:

Investigador: Dr. José Manuel Peñaloza González.

Actividad asignada: Elaboración del Protocolo, reclutamiento de pacientes, captación de información, toma de muestras.

Investigador: Dr. Daniel Bross Soriano.

Actividad asignada: Elaboración del Protocolo, reclutamiento de pacientes, captación de la información.

Investigador: Dr. José R. Arrieta Gómez.

Actividad asignada: Elaboración del Protocolo, reclutamiento de pacientes, captación de la información.

RECURSOS MATERIALES:

Papelería y material de escritorio provisto por Laboratorios Bristol-Myers Squibb de México (Pharmaceutical Research Institute).

Material Radiográfico proporcionado por el Servicio de Imagenología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

Exámenes de laboratorio (BH, QS, PFH, EGO), proporcionados por el Laboratorio de Patología Clínica MSB del "Hospital Médica Sur".

Pruebas de embarazo y los tres diferentes esquemas de tratamiento vía oral proporcionado por los Laboratorios Bristol-Myers Squibb de México.

RECURSOS FINANCIEROS:

Obtenidos de Bristol-Myers Squibb de México (Pharmaceutical Research Institute).

VALIDACIÓN DE DATOS.

Se utilizará tanto análisis estadístico inferencial como diferencial. Se utilizará la prueba de ANOVA.

RESULTADOS:

Los resultados que mostramos a continuación son resultados preliminares de este estudio multicéntrico, correspondientes a los pacientes que se reclutaron en nuestra institución.

Se incluyeron en total siete pacientes que acudieron a la consulta externa de la división de Otorrinolaringología entre el periodo de tiempo estipulado y que cumplieron de manera satisfactoria todos los criterios necesarios; este grupo se formó por 2 hombres y 5 mujeres con un rango de edad de 27 a 40 años. A cada uno de los 7 pacientes se le asignó aleatoriamente y doble ciego el antibiótico a tomar, con lo que quedaron distribuidos de la siguiente manera: los pacientes 1 y 3 con tratamiento de Amoxicilina/ac. Clavulánico por 10 días (grupo I); pacientes 2 y 5 con tratamiento de BMS-284756 por 10 días (Grupo II); y pacientes 4, 6 y 7 con BMS-284756 por 5 días (Grupo III) (tabla 2.).

No. Paciente	Sexo	Tipo de Tratamiento	Grupo de Tratamiento asignado
Paciente # 1	Masculino	Amoxicilina/Clavulanato x 10 d.	Grupo I
Paciente # 2	Masculino	BMS 284756 x 10 d.	Grupo II
Paciente # 3	Femenino	Amoxicilina/Clavulanato x 10 d.	Grupo I
Paciente # 4	Femenino	BMS 284756 x 5 d.	Grupo III
Paciente # 5	Femenino	BMS 284756 x 10 d.	Grupo II
Paciente # 6	Femenino	BMS 284756 x 5 d.	Grupo III
Paciente # 7	Femenino	BMS 284756 x 5 d.	Grupo III

Tabla 2. Disposición aleatoria del Tratamiento en los pacientes incluidos en el estudio.

En todos los pacientes, excepto en 2, se pudo llevar a cabo todas las visitas incluidas en el estudio (pretratamiento, durante tratamiento, final del tratamiento +1 a +3, final de tratamiento +7 a +14, y final del tratamiento +21 a +28), fueron las pacientes 6 y 7 quienes no acudieron a la visita de durante el tratamiento pero cumpliendo con todas las demás.

Los estudios tomográficos de nariz y senos paranasales realizados en todos los pacientes mostraron signos característicos de sinusitis maxilar. La sinusitis maxilar fue unilateral en 4 pacientes y bilateral en 3 pacientes, el involucro de otros senos se observó en 6 de los 7 pacientes siendo los mayormente involucrados los etmoidales. Posterior al tratamiento en la visita +7 a +14 se les volvió a realizar un estudio tomográfico a todos los pacientes, en todos se observó una resolución por imagen del proceso infeccioso sinusal a todos los niveles y sólo en el caso del paciente 4, que presentó Falla al tratamiento, persistieron los signos de sinusitis.

Los laboratorios obtenidos en la visita pretratamiento resultaron normales en los pacientes 1, 2, 3, y 5 y se presentaron con alteraciones en el examen general de orina en los pacientes 6 y 7 demostrando una infección de vías urinarias asintomática, y en el paciente 4 la biometría hemática resultó con una anemia microcítica hipocrómica la cual ya había sido referida con anterioridad en la historia clínica. Todos los estudios de gonadotropina coriónica aplicables fueron negativos. En las visitas concurrentes donde se les tomaron nuevos laboratorios los pacientes sin alteraciones previas permanecieron de esta forma, la anemia del paciente 4 no se modificó y los exámenes de orina de los pacientes 6 y 7 se normalizaron.

Los resultados obtenidos en cuanto a la evolución clínica en cada uno de los pacientes fueron los siguientes: paciente 1= CURACIÓN (Grupo I), paciente 2= CURACIÓN (Grupo II), paciente 3= CURACIÓN (Grupo I), paciente 4= FALLA (Grupo III), paciente 5= CURACIÓN (Grupo II), paciente 6= CURACIÓN (Grupo III), paciente 7= CURACIÓN (Grupo III) (tabla 3.). El tiempo promedio según refirieron los pacientes que les tomó para presentar una mejoría en la sintomatología fue el siguiente: en el Grupo I la mejoría se presentó alrededor del día 4 de tratamiento, en el Grupo II la mejoría se presentó también alrededor del día 4 de tratamiento, y en el Grupo III de igual forma la mejoría se presentó alrededor del día 4 de tratamiento. Ahora el tiempo promedio que les tomó por grupo para llegar a la curación de la sintomatología según refirieron los pacientes, fue el siguiente: Grupo I alrededor del día 9 de tratamiento, Grupo II alrededor del día 11 de tratamiento y Grupo III alrededor del día 8 de tratamiento, pero teniendo en cuenta que este grupo presentó un caso de Fallo al tratamiento.

No. Paciente	Evolución Clínica	Grupo de Tratamiento
Paciente # 1	CURACIÓN	Grupo I
Paciente # 2	CURACIÓN	Grupo II
Paciente # 3	CURACIÓN	Grupo I
Paciente # 4	FALLA	Grupo III
Paciente # 5	CURACIÓN	Grupo II
Paciente # 6	CURACIÓN	Grupo III
Paciente # 7	CURACIÓN	Grupo III

Tabla 3. Resultado Clínico por paciente según Grupo de Tratamiento

Ninguno de los pacientes en el estudio presentó efectos adversos serios como consecuencia del tratamiento antibiótico indicado, sin embargo sí presentaron efectos adversos no serios: a) En el grupo I el paciente 1 tuvo disminución en la consistencia de las heces y cefalea moderada, las cuales tuvieron relación probable con el antibiótico, y el paciente 3 tuvo aumento en el número de evacuaciones, dolor leve en hipocondrio derecho y epistaxis, que también tuvieron relación probable con el antibiótico; b)

En el grupo II sólo el paciente 5 refirió pirosis leve que tuvo relación probable con el antibiótico; c) En el grupo III sólo el paciente 4 refirió edema de mano izquierda leve y dolor moderado en flanco derecho* (*cabe mencionar que la paciente tenía historia de colecistitis crónica), que tuvieron relación posible con el antibiótico (tabla 4.).

No. Paciente	Efectos Adversos NO SERIOS	Grupo de Tratamiento
Paciente # 1	Disminución de la consistencia de las heces y cefalea	Grupo I
Paciente # 2	Ninguno	Grupo II
Paciente # 3	Aumento en el número de evacuaciones, dolor en hipocondrio derecho y epistaxis	Grupo I
Paciente # 4	Edema de mano izquierda y dolor en flanco derecho	Grupo III
Paciente # 5	Pirosis	Grupo II
Paciente # 6	Ninguno	Grupo III
Paciente # 7	Ninguno	Grupo III

Tabla 4. Efectos Adversos presentados por paciente y por Grupo de Tratamiento.

Y por último a cada uno de los pacientes en el estudio se le interrogó en cada una de las visitas, a partir de la segunda de éstas, si le fue necesario la búsqueda de atención médica extra por parte de cualquier otro personal de salud tanto en casa como en consultorio, lo cual no fue requerido en ninguno de los pacientes. De igual manera en la cuarta visita (+7 a +14) se les preguntó a todos los pacientes si el tratamiento que habían recibido había sido de su entera satisfacción o preferían otros tratamientos que ya habían llevado con anterioridad esto basado en el tiempo que habían tardado en curar y los efectos adversos que habían presentado a lo cual la contestación fue que preferían el antibiótico anterior dos pacientes (uno del Grupo I y otro del Grupo III, que fue el paciente que presentó Falla al tratamiento), y que preferían el antibiótico del estudio en 5 pacientes (uno del Grupo I, dos del Grupo II y dos del grupo III).

DISCUSION

Siempre ha sido de gran importancia el tratamiento adecuado y oportuno de la sinusitis, sin embargo las antibiótico terapias orales disponibles actualmente son en muchos casos indebidamente llevadas a cabo y esto se debe principalmente a la falta de seguimiento adecuado por parte del paciente, el porque es sencillo, el "Gold Standard" del tratamiento para la sinusitis aguda como menciona Fairbanks et al. es la Amoxicilina/Clavulanato o en alérgicos a la penicilina Trimetropin/Sulfametoxazol, ambos tratamientos son indicados con una duración de 10 a 14 días, y la posología de cada uno de ellos es una dosis cada 8 ó cada 12 hrs., respectivamente; el resultado de esta posología tan exigente y con esta duración hace que el paciente abandone el tratamiento en cuanto se presenta la mejoría de sus síntomas, generalmente entre los días 2-5 como menciona Pichichero et al., y que esto de lugar a tratamientos insuficientes con recaídas, la formación de resistencias bacterianas e incluso la presentación de complicaciones en el paciente. Existen estudios como el de Gehanno et al. que han tratado de reducir la duración del tratamiento de Amoxicilina/Clavulanato a sólo 5 días pero el resultado clínico fue el fallo en la curación. De igual forma Pichichero et al. menciona el uso de la cefuroxima por 5 días en el tratamiento de otitis media con buenos resultados y su probable aplicación a casos de faringoamigdalitis y sinusitis maxilar aguda, esto en población pediátrica. Existe un estudio de Kaplan et al., donde compara el uso de azitromicina a 500mg por día por 3 días versus amoxicilina/clavulanato a 625mg cada 8 horas por 10 días, obteniéndose un porcentaje de curación al final del tratamiento de 95% vs 74% respectivamente, sin embargo Brook et al., en su revisión indica que el tratamiento con azitromicina no es recomendado en caso de sinusitis aguda debido a que su actividad bactericida contra *Streptococcus pneumoniae* intermedio-resistente a penicilina y resistente a penicilina al igual que contra *Haemophilus influenzae* beta-lactamasa positivo, es mínima o inexistente, siendo estas bacterias agentes causales en un 35% y 25% respectivamente de la sinusitis aguda.

Con la muestra obtenida en nuestra Institución, de la población total en estudio, nos permite hacer los siguientes comentarios: la posología del medicamento en estudio es mucho más fácil de llevar a cabo debido a que sólo es una dosis al día y que la duración, aunque estudiada en dos grupos de 5 y 10 días, parece dar la misma eficacia clínica en los dos periodos de tiempo, lo que desde luego da pie para preferir la terapia a 5 días, siendo así un tratamiento completo para la curación de un episodio de sinusitis aguda.

Además otro tópico muy importante para el adecuado seguimiento del tratamiento antibiótico por parte del paciente es la tolerancia a éste, esto es que el fármaco tenga una mínima presentación de efectos adversos. Nuevamente en nuestra muestra observamos que ningún paciente presentó algún efecto adverso serio, y la presentación de efectos adversos No serios fue realmente bajo en frecuencia e intensidad, incluso tres de los cinco pacientes tratados con BMS 284756 no presentaron ningún efecto adverso, y en los dos pacientes que sí presentaron, en ningún momento éstos provocaron que los pacientes tuvieran que abandonar el tratamiento. También algo importante fue que aunque los pacientes presentaran estos efectos adversos nunca se encontró una relación directa de causa-efecto con el medicamento en estudio. Esta des-F6-quinolona no presentó la fototoxicidad que tanto ha sido nombrada en la familia de las fluoroquinolonas. De igual manera no se encontró ninguna alteración laboratorial en ninguno de los pacientes a lo largo del estudio por lo que se deduce que es bien tolerado tanto hemático- como nefro- y hepatológicamente.

Es por todos estos datos comentados anteriormente que se deduce que esta nueva des-F6-quinolona representa una nueva y eficaz alternativa para el tratamiento oportuno y adecuado de la sinusitis aguda, confiando en que tendrá un mejor seguimiento por parte de los pacientes y acompañándose de una tolerabilidad muy aceptable por parte de estos mismos. Este estudio como se comentó solo fue realizado en pacientes adultos sin embargo esa nueva fórmula farmacológica con la falta de fluor en el carbono 6 parece evitar los trastornos en el cartilago de crecimiento en niños por lo que en un futuro tras los estudios necesarios puede ser también una opción para el tratamiento de infecciones de vías aéreas superiores en pacientes en edad pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Gwaltney JM. Sinusitis. In Mandell GR, Douglas RG, Bennett JE (eds). *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995, pp 585-90.
2. Baroody FM. Epidemiology and Pathogenesis/Immunology of Rhinosinusitis. *Infect Med*. 1998; 15 (suppl F):6-15.
3. Daley CL, Sande M. The runny nose. In: Moellering RC, Chow AW, eds. *Infectious diseases clinics of North America, infectious syndromes of the head and neck*. Philadelphia, PA, WB Saunders Co. 1988; 2(1):131-47.
4. Gwaltney JM. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis*. 1996; 23:1209-23.
5. Gwaltney JM, Sydnor A, Sande MA. Etiology and antimicrobial treatment of acute sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1981;90 (suppl 84):68-71.
6. Evans FO, Sydnor JB, Moore WEC, et al. Sinusitis of the maxillary antrum. *N Engl J Med*. 1975; 293:735-9.
7. Gwaltney JM, Scheld WM, Sande MA, Sydnor A. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 90:457-62.
8. Wald ER, Milmo GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salamon N, Bluestone CD. Acute maxillary sinusitis in children. *N Engl J Med*. 1981; 304:749-54.
9. Williams JW, Holleman DR, Samsa GP, et al. Three days therapy for acute sinusitis. *JAMA* 1995;273:1015-21.
10. BMS-284756 Investigator Brochure, Version number 5, 12-Jun-2000.
11. Physicians Desk Reference, 2000, pp 2978-80.
12. Pichichero ME, Cohen R, Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusitis and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16:680-695.

13. Pichichero ME. Short courses of antibiotic in acute otitis media and sinusitis infections. *J Int Med Res* 2000;28 Suppl 1:25A-36A
14. Pichichero ME. Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of the evidence. *Pediatr Infect Dis J* 2000 Sep;19(9):929-37
15. Gehanno P; Beauvillain C; Bobin S; Chobaut JC; Desaulty A; Dubreuil C; Klossek JM; Pessey JJ; Peyramond D; Strunski A; Chastang C. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. *Scand J Infect Dis* 2000;32(6):679-84
16. Klapan I; Culig J; Oreskovic K; Matrapazovski M; Radosevic S. Azithromycin versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute sinusitis. *Am J Otolaryngol* 1999 Jan-Feb;20(1):7-11
17. Brook I, Gooch WM, Jenkins SG, Pichichero ME, Reiner SA, Sher L, Yamauchi T. Medical Management of Acute Bacterial Sinusitis (Recommendations of a Clinical Advisory Committee on Pediatric and Adult Sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109:2000.
18. Fairbanks DFN. *Antimicrobial Therapy in Otolaryngology Head and Neck Surgery*. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation Inc. 10th Edition, 2001.