

## Estudio comparativo de eficacia y seguridad de azitromicina vs amoxicilina-ácido clavulánico en niños con faringoamigdalitis

Dr. Efrén Villegas-Sánchez,\* Dr. Alberto de Lago-Acosta,\*\* Dr. Miguel Gerardo Parada-Tapia,\*\*  
Dr. Mario González-de la Parra\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** La escala de Breese ayuda a diagnosticar clínicamente la posible etiología de faringoamigdalitis por estreptococo beta hemolítico del grupo A. Las penicilinas son el antibiótico de elección y la azitromicina es una alternativa secundaria.

**Objetivo:** Demostrar seguridad y eficacia de tres días de tratamiento con azitromicina (tres dosis totales) vs diez días de amoxicilina-ácido clavulánico (30 dosis en total) valorada por la escala de Breese y la remisión del dolor de la faringoamigdalitis aguda en niños.

**Pacientes y método:** Estudio controlado, aleatorizado, paralelo de dos brazos. Los pacientes fueron valorados con la escala de Breese (puntuaciones mayores de 30) antes del tratamiento. Los padres fueron instruidos para registrar el estado álgido asociado durante los diez días del tratamiento.

**Resultados:** Hubo 86 pacientes entre uno y 14 años, 44 para el grupo de referencia y 42 para el grupo de prueba. Ambos tratamientos fueron bien tolerados, no se observaron eventos adversos. El análisis de eficacia de los valores promedio en base a la escala de Breese, antes y después del tratamiento, fueron de 31.2 y 21.3 para el grupo referencia y de 30.9 y 21.2 para el grupo de prueba, con una  $p = <0.0001$  para el valor tiempo, lo que indica que ambos tratamientos reducen la puntuación de la escala a través del tiempo.

**Conclusiones:** No hubo diferencia significativa entre los tratamientos; ambos grupos lograron 100% de eficacia. El análisis de Kaplan-Meier indicó que los pacientes tratados con azitromicina obtuvieron más rápido alivio del dolor (mediana de tiempo de alivio = 5 días) que los tratados con amoxicilina-ácido clavulánico (mediana de tiempo de alivio = 7 días). No hubo eventos adversos.

**Palabras clave:** Escala de Breese, faringoamigdalitis, amoxicilina/ácido clavulánico, azitromicina.

### ABSTRACT

**Background:** The Breese Scale helps to clinically diagnose the possible etiology of pharyngoamigdalitis due to Group A beta-hemolytic streptococcus. Penicillins are the antibiotic of choice and azithromycin is an alternative.

**Objective:** To demonstrate safety and efficacy of 3 days of azithromycin (total 3 doses) vs 10 days of amoxicillin/clavulanic acid (a total 30 doses) based on the Breese scale and on remission of pain associated with acute pharyngoamigdalitis in children.

**Patients and method:** Controlled, randomized, parallel-group, two arm study. Patients were evaluated according to the Breese Scale (scores over 30) prior to treatment. Parents were instructed to register the associated algid state measured over 10 days of treatment.

**Results:** Eighty-six patients between 1 and 14 years of age were included, 44 for the reference group and 42 for the trial group. Both treatments were well tolerated, and no adverse events were reported. The analysis of efficacy and average values on the Breese Scale, before and after treatment, were 31.2 and 21.3 for the reference group and 30.9 and 21.2 for the trial group with  $p = <0.0001$  for the time factor, indicating that both treatments lowered scores on the scale over time.

**Conclusions:** There was no significant difference between treatments; both groups achieved 100% efficacy. Kaplan-Meier analysis indicated that patients treated with azithromycin obtained faster pain relief associated with pharyngoamigdalitis (median time to pain relief = 5 days) than those treated with amoxicillin/clavulanic acid (median time to pain relief = 7 days); no adverse events were reported.

**Key words:** Breese scale, pharyngoamigdalitis, amoxicillin/clavulanic acid, azithromycin.

La faringoamigdalitis aguda en niños es causa frecuente de consulta al médico pediatra; es más frecuente en los meses de enero a mayo (82%).<sup>1</sup> El principal agente causal de la fa-

ringoamigdalitis bacteriana es *Streptococcus pyogenes*. Se han desarrollado varios esquemas dirigidos a mejorar la habilidad para predecir qué pacientes tendrán faringoamigdalitis por estreptococo del grupo A, mediante

\* Investigador principal/ Hospital Río de la Loza

\*\* Co-investigadores

Correspondencia: Dr. Miguel Gerardo Parada-Tapia. Calle Adolfo López Mateos 68. Delegación Cuajimalpa, México 05000 DF. Correo electrónico: mparadatapia@yahoo.com.mx. Teléfono: (55) 5814-1277, 004455-5415-3511

Recibido: agosto, 2009. Aceptado: octubre, 2009.

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

Este artículo debe citarse como Villegas SE, de Lago AA, Parada TMG, González PM. Estudio comparativo de eficacia y seguridad de azitromicina vs amoxicilina-ácido clavulánico en niños con faringoamigdalitis. Acta Pediatr Mex. 2009;30(6):305-11.

puntuaciones de hallazgos clínicos y datos epidemiológicos.<sup>2-4</sup> La escala diseñada por Breese en 1977 deriva de la valoración de nueve factores que estiman la probabilidad que una faringoamigdalitis en niños sea causada por estreptococos beta-hemolítico. Cada factor tiene un valor y la resultante de la suma cuanto más alta, más probable es la infección estreptocócica. Dependiendo de la cuenta, se puede predecir con exactitud razonable la probabilidad de una infección estreptocócica<sup>5-14</sup>. El valor predictivo negativo (VPN) de una puntuación baja es bueno (puntuación < 26 VPN=94%) y guía al médico en la decisión de cuándo solicitar una prueba diagnóstica de laboratorio. El valor predictivo positivo (VPP) de las puntuaciones altas es limitado (puntuación de 30 VPP=78%), las puntuaciones intermedias orientan muy poco al diagnóstico.<sup>6</sup>

La penicilina es el antibiótico de elección por la sensibilidad de todas las cepas de estreptococo del grupo A, por su espectro de acción y por su costo económico<sup>6,7</sup>. También están indicados otros macrólidos como la azitromicina que si bien no tiene ventajas en la sensibilidad del estreptococo del grupo A, su posología favorece mayor cumplimiento porque es de toma única diaria y su esquema es de menos días.

La azitromicina es un macrólido semisintético estructural, bacteriostático, que inhibe la síntesis de proteínas al ligarse en forma reversible a la subunidad ribosómica 50 S de microorganismos sensibles.

Después de su administración oral, se distribuye ampliamente en el organismo y alcanza concentraciones intracelulares y tisulares elevadas, lo que lentamente va liberándose desde estos compartimentos. Estas concentraciones permiten reducir el régimen (en tiempo y dosis) favoreciendo el cumplimiento del tratamiento; debido a que una vez que se encuentra en los tejidos la azitromicina, permanece en ellos hasta siete días después de haber ingerido la última dosis; porque su vida media es larga (68 h); además, en dosis única diaria (dosis ponderal de 10 mg/kg/día) por vía oral durante tres días, logra iguales o incluso mejores resultados clínicos.

La amoxicilina es un antibiótico de amplio espectro, con actividad bactericida, sensible a la degradación por beta-lactamasas. El ácido clavulánico es un beta-lactámico estructuralmente relacionado con las penicilinas, con capacidad para inactivar una gran variedad de enzimas beta-lactamasas que normalmente producen los microorganismos resistentes a la amoxicilina. Los dos componentes,

amoxicilina y ácido clavulánico, se disocian en solución acuosa en pH fisiológico. Administrados por vía oral ambos componentes se absorben bien y completamente. Son bactericidas para una gran variedad de microorganismos: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Haemophilus influenzae*.

## OBJETIVO

Demostrar seguridad y eficacia de tres días de tratamiento con azitromicina (3 dosis totales) vs diez días de amoxicilina-ácido clavulánico (30 dosis totales) en base a la escala de Bresse y la remisión del dolor causado por la faringoamigdalitis aguda en niños.

## MATERIAL Y MÉTODO

Hubo 86 pacientes (de uno a 14 años de edad): 44 (51%) en el grupo de amoxicilina-ácido clavulánico y 42 (49%) en el grupo de azitromicina (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Tratamiento administrado y género de los pacientes. Género vs tratamiento

	Género		
	Femenino	Masculino	Total
Amoxicilina/Ac.clavulánico	29 (65.9%)	15 (34.1%)	44
Azitromicina	15 (35.7%)	27 (64.3%)	42
Gran total			86

Estudio fase IV, con asignación al azar, prospectivo, paralelo de dos brazos (tratamientos), abierto, controlado con medicamento de referencia (amoxicilina-ácido clavulánico) y longitudinal. Se efectuó en niños con faringoamigdalitis bacteriana. Se aplicó la escala de Bresse mayor de 28 puntos para medir el grado de molestia y desaparición de la cefalea característica del paciente con faringoamigdalitis. Como variable de eficacia primaria se realizó la comparación de perfiles promedio antes y después de la escala de Breese.

La comparación de perfiles de promedios de las puntuaciones de la escala de Breese se analizó con análisis de varianza de medidas repetidas. El factor intra-sujetos fue el tiempo de aplicación de la escala (basal y al final) y el factor entre-sujetos fue el tratamiento (medicamento de estudio o de referencia).

Para todas las pruebas estadísticas concernientes al análisis de las variables primarias y secundarias de eficacia, el nivel de significación fue del 5% ( $\alpha = 0.05$ ).

La seguridad se evaluó con base en la aparición de eventos adversos informados que se asentaron en el expediente de cada paciente.

En todos los pacientes con afección de las vías respiratorias superiores se estableció el diagnóstico clínico y se determinó la puntuación en la escala de Breese. Se solicitó la firma del consentimiento informado al padre, madre o tutor. Se asignó a cada paciente a uno de los dos grupos de tratamiento en forma aleatoria. A quienes se asignó al grupo de azitromicina se les entregó tratamiento para tres días, en suspensión; a los del grupo amoxicilina-ácido clavulánico (25 mg/kg/día) se les dio tratamiento para diez días (también en suspensión). A los padres se les entregó un formato de "Diario del paciente" para anotar el avance de la mejoría clínica y del dolor del paciente.

Diez días después de iniciado el tratamiento, los pacientes regresaron a la consulta para evaluación de la respuesta terapéutica. Se les realizó exploración física completa con insistencia en los signos y síntomas. Se revisaron cuidadosamente los datos anotados por los padres en el diario y se tomó nuevamente la puntuación de la escala de Breese.

## RESULTADOS

Por razones fortuitas, a pesar de la asignación al azar de los pacientes a los tratamientos, se observó cierta desproporción de género en uno y otro grupo (Figura 1). Sin embargo, esta variable no afecta la eficacia o seguridad de los antibióticos motivo del estudio.

El cuadro 2 muestra las estadísticas de las variables demográficas: edad, estatura, peso e índice de masa corporal, de acuerdo con el tratamiento administrado.

El cuadro 3 muestra las frecuencias de cada uno de los síntomas de la faringoamigdalitis (basal y final) que conforman la escala de Breese, según el tratamiento y su eficacia.

### Análisis de la variable de eficacia primaria

En la figura 2 se ilustran los efectos de los tratamientos de referencia y de prueba en relación con la reducción de los promedios de las puntuaciones de la escala de Breese. Ambos tratamientos mostraron tendencias paralelas en la

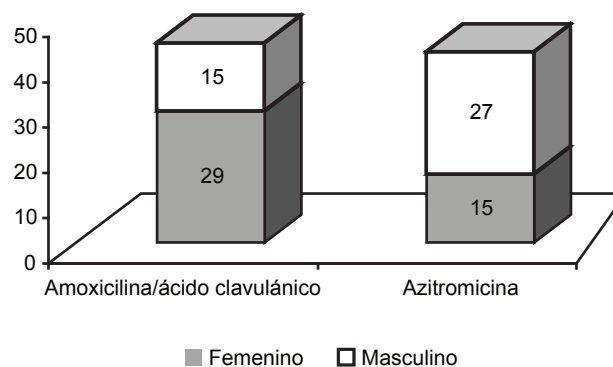


Figura 1. Asignación aleatoria de los pacientes por grupo de tratamiento.

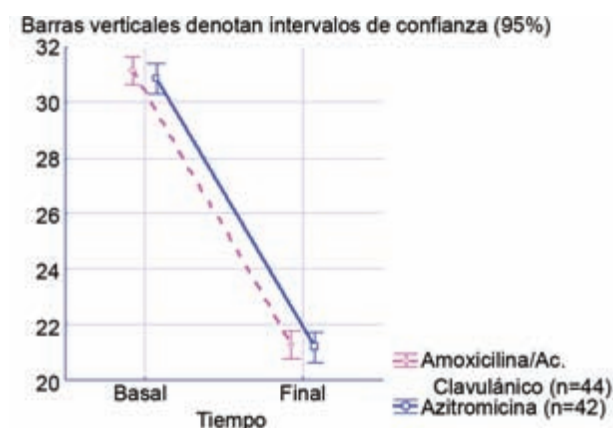


Figura 2. Escala de Breese puntuaciones promedio.

disminución (basal → final) de las puntuaciones promedio de la escala de Breese.

Los perfiles no difirieron significativamente en los tiempos basales y finales, ya que todas las barras de error se superponen entre ellas, lo que sugiere efectos semejantes para ambos tratamientos.

En el Cuadro 4 se presentan los valores correspondientes a la figura 1.

El cuadro 5 muestra la comparación de los dos perfiles mediante al análisis de varianza de medidas repetidas. El único factor significativo fue el de tiempo ( $p < 0.0001$ ), que indica que ambos medicamentos tienen tendencia a reducir las puntuaciones de la escala de Breese a través del tiempo. Puesto que ni el tratamiento ni la interacción entre éste y el tiempo resultaron significativas, no es posible rechazar la hipótesis nula de la diferencia de efectos debidos al factor tratamiento. Es decir, que no hay diferencia significativa entre el medicamento de estudio y el de referencia.

**Cuadro 2.** Edad, estatura, peso e índice de masa corporal

	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación Estándar</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<b>Edad (años)</b>					
Amoxicilina-ácido clavulánico	44	4.8	2.9	1.3	14.2
Femenino/Masculino	29/15	5.5/3.4	2.9/2.4	1.4/1.3	14.2/8.7
Azitromicina	42	4.8	2.6	1.0	11.9
Femenino/Masculino	15/27	5.3/4.5	3.0/2.4	1.2/1.0	11.1/11.9
Global	86	4.8	2.8	1.0	14.2
<b>Estatura (cm)</b>					
Amoxicilina-ácido clavulánico	43	107	18	79	156
Femenino/Masculino	29/14	111/98	17/16	79/79	156/134
Azitromicina	42	108	18	75	140
Femenino/Masculino	15/27	111/107	18/17	80/75	138/140
Global	85	108	17	75	156
<b>Peso (kg)</b>					
Amoxicilina/Ac. Clavulánico	44	18.8	7.5	9	48
Femenino/Masculino	29/15	20.6/15.4	8.2/4.8	13/9	48/26
Azitromicina	42	19.4	8.8	8.5	47
Femenino/Masculino	15/27	20.2/19	7.7/9.4	10.2/8.5	35/47
Global	86	19.1	8.1	8.5	48.0
<b>Índice de Masa Corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
Amoxicilina-ácido clavulánico	43	16	2.4	12.5	24.8
Femenino	29	16.2	2.8	12.5	24.8
Masculino	14	15.6	1.6	12.8	18.7
Azitromicina	42	15.8	2.6	12.5	25.4
Femenino	15	15.8	1.9	14.1	20.1
Masculino	27	15.8	2.9	12.5	25.4
Global	85	15.9	2.5	12.5	25.4

**Cuadro 3.** Síntomas

<i>Síntoma</i>	<i>Amoxicilina-A. clavulánico</i>	<i>Azitromicina</i>
Fiebre basal/final	44/0	41/0
Dolor de faringe basal/final	41/0	41/0
Tos basal/final	16/2	18/1
Cefalea basal/final	36/0	36/0
Faringe inflamada basal/final	44/0	42/0
Ganglios cervicales inflamados basal/final	44/0	42/0

### Análisis de eficacia secundaria

Para los propósitos de este estudio se consideró como tiempo de alivio del dolor, la cuenta de días a partir del primer día del tratamiento hasta la primera puntuación de cero indicada en el diario. Para análisis de los tiempos de alivio del dolor se aplicó el método de supervivencia de Kaplan-Meier.

Sólo 83 de los 86 pacientes, llevaron el diario del enfermo. El tamaño de la muestra para el análisis de supervivencia fue: amoxicilina-ácido clavulánico (42 pacientes) y azitromicina (41 pacientes). Los resultados del método de supervivencia Kaplan-Meier de los

tiempos de alivio de dolor para ambos tratamientos se presentan en el cuadro 6, con los días de tratamiento (diez días), el número de pacientes con alivio de dolor por cada día, el acumulado de pacientes con alivio de dolor al día especificado y la proporción (%) acumulada de pacientes con alivio de dolor al día especificado. Por

ejemplo, en el quinto día de tratamiento con azitromicina 18 pacientes experimentaron alivio del dolor; su número asociado de pacientes acumulados al quinto día fue de 21 pacientes (18 del quinto día +3 del cuarto día) y el porcentaje acumulado de pacientes con alivio resultante es:  $51.2\% = (21 \times 100/41)$ .

**Cuadro 4.** Puntuaciones promedio de la escala de Breese

	Tiempo	N	Promedio (media)	Error estándar	IC 95%
Amoxicilina-ácido clavulánico	Basal	44	31.2	0.3	30.6-31.7
	Final	44	21.3	0.3	20.7-21.8
Azitromicina	Basal	42	30.9	0.3	30.3-31.4
	Final	42	21.2	0.3	20.6-21.7

**Cuadro 5.** Análisis de varianza de medidas repetidas para las puntuaciones de la escala de Breese

	Factor entre-sujetos			Valor de F	Valor de probabilidad P
	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio		
Intercepto	117178.6	1	117178.6		
Tratamiento	1.6	1	1.6	0.31	0.5799
Error entre-sujetos	433.8	84	5.2		
Factor Intra-sujetos					
Tiempo	4127.3	1	4127.3	5308.73	<0.0001*
Interacción: tiempo por tratamiento	0.5	1	0.5	0.66	0.4187
Error intra-sujetos	65.3	84	0.8		

\*Significativo

**Cuadro 6.** Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier

Días	Amoxicilina/Ac. clavulánico			Azitromicina		
	Pacientes con alivio	Pacientes acumulados	% acumulado de pacientes	Pacientes con alivio	Pacientes acumulados	%acumulado de pacientes
1	0	0	0.0	0	0	0.0
2	0	0	0.0	0	0	0.0
3	0	0	0.0	0	0	0.0
4	1	1	2.4	3	3	7.3
5	9	10	23.8	18	21	51.2
6	10	20	47.6	11	32	78.0
7	17	37	88.1	6	38	92.7
8	3	40	95.2	3	41	100.0
9	2	42	100.0	0	41	100.0
10	0	42	100.0	0	41	100.0

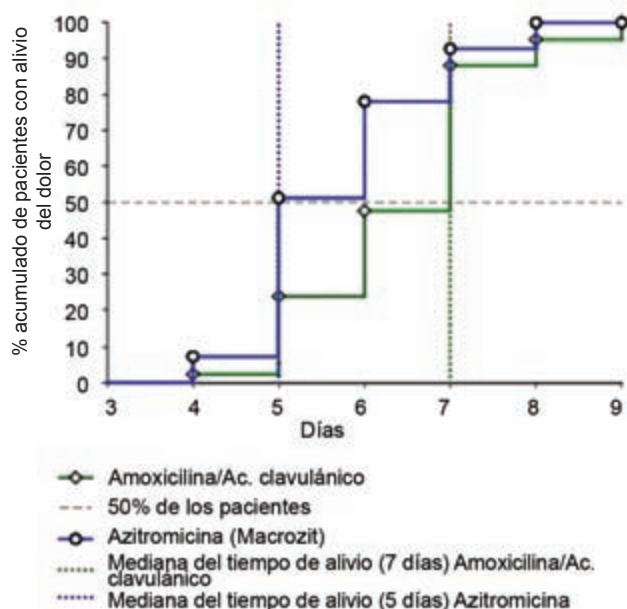


Figura 3. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier.

El cuadro 6 muestra que en ambos grupos de tratamiento todos los pacientes logran el alivio del dolor durante el periodo de tratamiento. Por esta razón no se incluye la columna de pacientes que no lograron alivio de dolor; que habitualmente se incluye en el análisis de supervivencia.

Para facilitar la interpretación de estos resultados, la figura 3 ilustra las distribuciones de porcentajes acumulados de pacientes con alivio de dolor para ambos tratamientos.

En dicha figura se observa que las distribuciones de alivio del dolor son estadísticamente diferentes, de acuerdo con la prueba "log-rank" (prueba comúnmente usada para comparar distribuciones de supervivencia): estadística de prueba ( $J$  al cuadrado, 1 grado de libertad) = 8.043, con un valor de probabilidad = 0.0046. Con base en esta prueba, la diferencia de medianas de tiempo de alivio de dolor (7 días - 5 días = 2 días) es también significativa, lo cual es congruente con la hipótesis alternativa de que hay diferencias entre las medianas, en el sentido de que se obtiene un alivio de dolor más rápido (menor tiempo) con el medicamento de estudio (azitromicina) que con el de referencia. Además, todos los pacientes tratados con azitromicina lograron el alivio del dolor a los ocho días, mientras que los tratados con amoxicilina-ácido clavulánico lo lograron hasta el noveno día.

Las medianas estimadas para el alivio del dolor que acompañó a la faringoamigdalitis son cinco días para los pacientes tratados con azitromicina y siete días para los pacientes tratados con amoxicilina-ácido clavulánico.

De seguridad.

Para ambos grupos de tratamiento ninguno de los padres de los pacientes informaron eventos adversos secundarios.

## DISCUSIÓN

La faringoamigdalitis es una de las enfermedades infecciosas más comunes en los niños, afecta con frecuencia a los mayores de un año con una máxima entre los cuatro y ocho años de edad. Las cifras de incidencia y prevalencia de casos son muy variables debido a diferencias geográficas, de edad y características clínicas de los pacientes estudiados<sup>2</sup>. La mayor incidencia es en niños de cinco a 15 años. La faringoamigdalitis bacteriana tiene un período de incubación variable de 12 horas a cuatro días. Su contagiosidad máxima sucede durante la fase más aguda y en niños no tratados desciende gradualmente en unas semanas<sup>3</sup>. Cuando se diagnostica una infección por estreptococo del grupo A, el tratamiento antibiótico debe iniciarse cuanto antes para limitar la transmisión de la enfermedad. Durante muchos años las penicilinas han sido el patrón de referencia para el tratamiento de estas infecciones originadas casi siempre por el estreptococo beta hemolítico. Sin embargo, la experiencia demuestra que la posología de la penicilina en varias tomas al día y la necesidad de un esquema de siete días para conseguir la erradicación bacteriana, son inconvenientes que limitan que los pacientes se apeguen al tratamiento, quienes lo interrumpen antes de tiempo o lo siguen de manera incompleta. El inicio oportuno del tratamiento con antibióticos no sólo erradica la bacteria sino que limita que la infección se extienda y evolucione a fiebre reumática u otras complicaciones debidas a las toxinas<sup>9, 12</sup>.

Desde el punto de vista de la eficacia terapéutica, la ampicilina-ácido clavulánico es tan eficaz como la azitromicina, sólo que para la gran mayoría de los pacientes es mucho más fácil apegarse a esquemas de toma única diaria durante tres días, que a otro de varias tomas al día y durante más tiempo. Shaad y Heynen<sup>9-13</sup> encontraron 93% de curación o mejoría clínica en pacientes tratados con azitromicina y 89% en pacientes tratados con penicilina.



En los análisis bacteriológicos realizados por Cohen R y su grupo <sup>11</sup> se observó erradicación bacteriana de 57.8% y de 94.2% en los pacientes tratados con azitromicina a dosis de 10 mg y 20 mg/kg/día, respectivamente, comparada con el 84.2% de los pacientes tratados con penicilinas. Se concluye que hay una eficacia dependiente de la dosis de la azitromicina.<sup>9-11</sup>

En el presente estudio la variable de eficacia secundaria, que fue el tiempo de desaparición del dolor, característico en pacientes con faringoamigdalitis, fue más rápida la desaparición del dolor en los tratados con azitromicina, que en quienes recibieron amoxicilina-ácido clavulánico, lo que indica que a menor tiempo de erradicación de las bacterias causantes de la infección, menor tiempo de desaparición de los síntomas, asimismo, es una ventaja terapéutica.

Aun cuando hubo una distribución no equilibrada de los géneros durante el reclutamiento de los pacientes, esto no afecta el resultado de la eficacia antibiótica ya que como se ha visto en análisis de datos multivariantes, el sexo (género) no es una variable predictiva o de pronóstico <sup>15</sup>.

## CONCLUSIONES

No hubo diferencia significativa entre los tratamientos basada en las puntuaciones de la escala de Breese: en ambos se redujo la puntuación en la escala. Esto significa que la eficacia antimicrobiana de ambos tratamientos fue de 100%. Sin embargo, los pacientes tratados con azitromicina tuvieron alivio del dolor que acompaña a la faringoamigdalitis en menor tiempo que los tratados con amoxicilina-ácido clavulánico, lo cual es una ventaja terapéutica.

El perfil de seguridad para ambos tratamientos fue bueno ya que no se informaron eventos adversos.

## REFERENCIAS

1. Padilla N, Figueroa R, Rodríguez M. Experiencias con el Puntaje de Breese, en el diagnóstico clínico de faringoamigdalitis estreptocócica. *Rev Mex Pediatr*. 1997;64(3):96-98.
2. Shaad UB, Haynen G. Evaluation of the efficacy, safety and toleration of azithromycin vs. penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis in children: results of a multicenter, open comparative study. The Swiss Tonsillopharyngitis Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(9):791-5.
3. Alvez F. Infecciones por estreptococo beta hemolítico del grupo A. *Pediatr Integral*. 2000;5(3):263-284.
4. Wigton RS, Connor JL, Centor RM. Transportability of a decision rule for the diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*. 1986;146:81-3.
5. Breese BB. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child*. 1977;131:514-17.
6. Ochoa Sangrador C, Vilela Fernández M, Cueto Baelo M. Protocolo diagnóstico-terapéutico de la faringoamigdalitis aguda en la infancia. *Bol Pediatr*. 1999;39:66-71.
7. Shulman ST, Gerber MA, Tanz RR, Markovitz M. Streptococcal pharyngitis: the case for penicillin therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:1-7.
8. Lalak NJ, Morris DL. Azithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinetic*. 2003;25:370-4.
9. Cohen R, Reinert P, De la Rocque F, Levy C, Boucherat M, Robert M, Navel M, Brahimi N, Deforche D, Palestro B, Bingen E. Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus penicillin V for three days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(4): 297-303.
10. O'Doherty B. Azithromycin vs. penicillin V in the treatment of pediatric patients with acute streptococcal pharyngitis/tonsillitis. *Pediatric study group*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15(9):718-24.
11. Shaad UB, Kellerhals P, Altwegg M. Swiss Pharyngitis Group. Azithromycin vs. Penicillin V of acute group A streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(4):304-8.
12. Cohen R. Defining the optimum treatment regimen for azithromycin in acute tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(2 suppl):S129-34.
13. Breese BB. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child*. 1977;131(5):514-7.
14. Stephenson P, McKee M. Look twice. *Eur J Public Health*. 1993;3:151-2.
15. Rohlfs I, Borrel C, doC Fonseca M. Gender inequalities and health: awareness and ignorantes. *Gac Sanit*. 2000;14(3):60-71.