

### ¿Antibióticos en la infección respiratoria baja? Consideraciones desde su etiología, incertidumbre diagnóstica, efectos terapéuticos y adversos del antibiótico y expectativas del paciente

L. Ayerbe<sup>a</sup>, M. Pérez Piñar<sup>b</sup>, S. Pereira<sup>c</sup>, L. Díaz<sup>c</sup>, C. Castillo<sup>d</sup> y M.T. de Jesús<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Médico de Familia. Thorpe Bay Surgery. Southend on Sea. Essex. Reino Unido.

<sup>b</sup>Médico de Familia. South East Essex Primary Care Trust. Reino Unido.

<sup>c</sup>Médico de Familia. SUMMA 112. Madrid. España.

<sup>d</sup>Médico de Familia. Área 6. Servicio Madrileño de Salud. Madrid. España.

<sup>e</sup>Médico de Familia. Área 9. Servicio Madrileño de Salud. Madrid. España.

En Atención Primaria vemos muchos pacientes con infección respiratoria baja (IRB), la mayoría víricas, aunque un porcentaje incierto de ellas son bacterianas. El diagnóstico diferencial IRB/neumonía es difícil. La medida de la proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina pueden servir para este diagnóstico diferencial, pero estas técnicas requieren más estudios. La placa de tórax es lo más útil, pero la enorme prevalencia de la IRB limita su uso. El diagnóstico y tratamiento de la IRB se hace en base a hallazgos clínicos. Los antibióticos no son eficaces en la IRB, además de tener su tasa de efectos secundarios. Además el uso de antibióticos se asocia al riesgo de padecer infecciones por bacterias resistentes. La prescripción racional de antibióticos disminuye la prevalencia de dichas infecciones. Una explicación apropiada, la prescripción retardada, y la educación para la salud, son clave cuando no se pautan antibióticos a un paciente con IRB que esperaba recibirlos.

*Palabras clave:* infección respiratoria, bronquitis, neumonía, agente antibacteriano, antibiótico, ensayo clínico, satisfacción del paciente, Atención Primaria, medicina de familia, salud pública.

Attention is given in Primary Care to many patients with Lower Respiratory Tract Infection (LRTI), most of these infections being viral, although some unknown percentage is bacterial. It is difficult to make a differential LRTI/pneumonia diagnosis. Measuring the C-reactive protein and procalcitonin may aid in this differential diagnosis, but these techniques require further study. The chest X-ray is the most useful tool in this situation, however, the high prevalence of LRTI limits its use. The diagnosis and treatment of LRTI is based on clinical findings. Antibiotics are not effective in LRTI and also have a rate of side effects. In addition, the use of antibiotics is associated to the risk of suffering resistant bacterial infections. A rational use of antibiotics can decrease the prevalence of resistant bacterial infections. Giving a proper explanation to the patient and delaying the antibiotic prescription and providing health education are key aspects when not prescribing antibiotics to a patient who is expecting them.

*Key words:* respiratory tract infection, bronchitis, pneumonia, anti-bacterial agent, antibiotic, clinical trial, patient satisfaction, Primary Health care, family practice, public health.

Correspondencia: L. Ayerbe.  
Thorpe Bay Surgery,  
99 Tyrone Road,  
Essex SS1 3HD. Reino Unido  
Correo electrónico: luisayerbe@hotmail.com

Recibido el 13-05-2008; aceptado para su publicación el 24-03-2009.

#### INTRODUCCIÓN

En Atención Primaria (AP) vemos muchísimos pacientes con síntomas de infección respiratoria baja (IRB) o bronquitis (tos y esputo amarillento). Esta consulta, en apariencia sencilla, presenta puntos importantes difíciles de resolver. Con frecuencia atribuimos estas infecciones a un

virus, aunque después pautemos antibióticos. La mayor parte de las veces abordamos estos casos sin apoyo de ninguna prueba diagnóstica y realizamos el diagnóstico diferencial de la IRB frente a la neumonía en base a hallazgos clínicos. Finalmente optamos por pautar, o no, un antibiótico. En esta última decisión tenemos en cuenta nuestros conocimientos de la etiología de la enfermedad, el nivel del tracto respiratorio que creemos afectado, nuestro conocimiento de la eficacia terapéutica y los efectos adversos del antibiótico, así como la expectativa del paciente, ya que creemos que espera ser tratado con antibiótico. En este artículo revisamos la evidencia disponible acerca de la etiología de estas infecciones, la exactitud del diagnóstico clínico, las posibilidades de diagnóstico diferencial de la IRB frente a la neumonía, la eficacia terapéutica del antibiótico y el impacto que dicha prescripción pueda tener en la satisfacción del paciente y en la salud pública.

### **ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA BAJA: "TIENE USTED UN VIRUS"**

Aunque los virus han sido considerados el agente causal de la mayoría de las IRB<sup>1,2</sup>, la etiología de estas infecciones es, en realidad, poco clara. Se han hallado virus en un 8-23% de los casos<sup>3</sup>, mientras que entre un 25<sup>3-5</sup> y un 44%<sup>3,6</sup> de los pacientes presentan bacterias en el esputo. Estos hallazgos microbiológicos son, sin embargo, difíciles de interpretar, porque a veces las bacterias encontradas forman parte de la flora bacteriana orofaríngea<sup>3</sup>. En todo caso, en AP se piden rara vez pruebas de microbiología. El diagnóstico de la IRB se hace casi siempre en base a hallazgos clínicos.

### **DIAGNÓSTICO: INFECCIÓN RESPIRATORIA BAJA FRENTE A NEUMONÍA**

El diagnóstico clínico de la IRB es aún complicado. Su diagnóstico diferencial frente a la neumonía es especialmente difícil. Los signos y síntomas de la IRB y la neumonía son muy parecidos<sup>2,7</sup> y muy inespecíficos. Sabemos que en el Reino Unido un 6% de los adultos que acuden a la consulta del médico de familia con tos aguda, sin enfermedad pulmonar o cardíaca previa, tiene un criterio de neumonía en la placa de tórax<sup>7</sup>. También conocemos que en la neumonía el retraso en la prescripción de un antibiótico está asociado con un incremento de la mortalidad<sup>7</sup>. La tos en ausencia de fiebre y la taquicardia o taquipnea sugieren IRB más que neumonía. La presencia de constantes vitales normales y la ausencia de estertores o matidez en la percusión minimizan la posibilidad de que se trate de neumonía. Sin embargo, la neumonía en pacientes ancianos se caracteriza a menudo por la ausencia de signos y síntomas<sup>2</sup>. Una revisión sistemática<sup>7</sup> mostró que pacientes en los que se sospechaba neumonía con tos, taquicardia, fiebre y crepitantes tenían una probabilidad real de neumonía, observable en la placa de tórax, de entre el 18 y el 42%; la incertidumbre diagnóstica es muy alta incluso con este cuadro. La tos, la diarrea y la temperatura superior o igual que 38° C se han presentado como

predictores independientes significativos de neumonía<sup>8</sup>. La presencia en pacientes con sospecha de neumonía de 1 ó 2 de los siguientes 4 parámetros: edad superior a 65 años, confusión, taquipnea superior a 30 ventilaciones por minuto (vpm) y presión arterial inferior a 90/60 mmHg se asocia con una mortalidad a los 30 días del 8,15%, frente a un 0,9% de los que no tienen ninguno<sup>9</sup>. En un ensayo clínico<sup>10</sup> (antibiótico frente a no tratamiento) sólo un paciente diagnosticado clínicamente de IRB no complicada, asignado aleatoriamente al grupo de no tratamiento, fue posteriormente diagnosticado de neumonía.

Se ha propuesto la medida de la proteína C reactiva (PCR) y de la procalcitonina para apoyar el diagnóstico diferencial entre IRB y neumonía en AP. Los niveles de PCR por encima de un valor se asocian a la neumonía. Un estudio mostró que los pacientes con una PCR inferior a 20 y no más de uno de los siguientes síntomas: diarrea, tos seca y temperatura igual o superior a 38° C tenían un 97% de posibilidades de no tener neumonía<sup>8</sup>. Sin embargo, una revisión sistemática<sup>11</sup> del valor de la PCR en el diagnóstico de la IRB concluyó que la PCR no es ni suficientemente sensible ni suficientemente específica en el diagnóstico de la neumonía observada en la radiografía ni en el de la IRB de origen bacteriano. Esta conclusión se basa en que hay aún pocos estudios y son de baja calidad.

Los niveles de procalcitonina, que están típicamente elevados en la infección bacteriana, se han propuesto como un modo de identificar pacientes que requieren tratamiento antibiótico. Sin embargo, es necesario estudiar más la validez de la procalcitonina en la discriminación de pacientes con IRB y pacientes con neumonía<sup>2</sup>.

La radiografía de tórax continúa siendo en AP la prueba que da el mejor diagnóstico diferencial de IRB frente a la neumonía. Pero para llevarlo a cabo habría que pedir placas a un elevadísimo número de pacientes. Esto, unido a la posibilidad de tratar una neumonía con antibiótico sin realizar ninguna prueba, limita la utilidad de la placa simple.

El diagnóstico diferencial de la IRB y la neumonía sigue dependiendo del juicio clínico. La PCR y la procalcitonina son parámetros cuya utilidad requiere más estudios. Una vez estudiada su validez, su utilización en AP podría plantearse.

### **¿DEBEMOS PAUTAR ANTIBIÓTICO? EVIDENCIA CIENTÍFICA DE SU EFECTO**

Entre un 40 y un 80% de los pacientes con síntomas de IRB reciben antibióticos en diferentes países occidentales<sup>3,12,13</sup>. Los estudios españoles<sup>14-16</sup> presentan tasas de prescripción de antibiótico para la IRB muy dispares, oscilando entre el 12 y el 76% de los pacientes.

Hemos revisado ensayos clínicos<sup>10,17-21</sup> y revisiones sistemáticas<sup>3,4,6</sup> de ensayos clínicos donde el antibiótico era comparado con placebo, con nada o con otra medicación. Todos estos estudios se hicieron en pacientes que no tenían ninguna enfermedad respiratoria activa previa. Úni-

camente dos ensayos clínicos<sup>10,17</sup> incluyeron a niños además de adultos. Los resultados de estos estudios están presentados en las tablas 1 y 2.

Se ha publicado que la decisión del médico de familia de no pautar antibióticos tiene un riesgo del 10% de pasar por alto una neumonía<sup>8</sup>. Sin embargo, la evidencia científica muestra que el antibiótico puede reducir únicamente medio

día la duración de los síntomas en adultos con IRB previamente sanos. Una pequeña proporción de pacientes presentará efectos secundarios. En una primera aproximación a los resultados de los ensayos clínicos<sup>10,17-21</sup> y a las revisiones<sup>3,4,6</sup> se podría decir que tal vez los pacientes que mejoran son precisamente los que tienen neumonía o IRB de etiología bacteriana. Pero incluso considerando esta posibi-

**Tabla 1. Resultados de los ensayos clínicos con antibióticos en la infección respiratoria baja**

Ensayo/resultado	Duración de los síntomas	Efecto del hábito tabáquico	Efecto de la edad	Efectos secundarios	Efectos a largo plazo	Baja laboral
Howie et al <sup>19</sup> 1970 Ab/placebo (Reino Unido)	Sin diferencias en los días que muestran esputo purulento		No existe diferencia significativa en la duración de los síntomas tras estratificar por categorías de edad (20-29, 30-39, 40-49)	2,9% de individuos tomando placebo 9,5% de los que tomaron Ab		No diferencia significativa entre Ab y placebo en bajas de 10 o más días de duración
Stott et al <sup>18</sup> 1976 Ab/placebo (Reino Unido)	No diferencia significativa en la presencia de síntomas el séptimo día de evolución	No diferencia en la duración del esputo purulento grupo antibiótico/grupo control, independientemente del hábito tabáquico			No diferencia en la incidencia de IRB los 6 meses siguientes al ensayo	No diferencia significativa en duración, en días, de la baja laboral
Verheij et al <sup>21</sup> 1994 Ab/placebo (Holanda)	1,5 días menos con tos si toman antibiótico. No diferencia en la duración de otros síntomas observados	No diferencia en la duración de ningún síntoma, entre fumadores y no fumadores	Reducción significativa de la tos durante el día (4,1 días), "sentirse mal" (2,8 días) en mayores de 54 años tratados con antibiótico. No diferencia significativa en menores de 55 años		No diferencia en las visitas al médico de familia los 3 meses siguientes a la IRB	
Evans et al <sup>20</sup> 2002 Ab/vit C (Estados Unidos)	Situación clínica días 3, 7 y 14 sin diferencia significativa			19% del grupo Ab, 21% del grupo vit C		No diferencia significativa pacientes de alta laboral días 3 y 7
Batieha et al <sup>17</sup> 2002 Ab/placebo (Jordania)	Situación clínica los días 3, 7 y 14 no presenta diferencia significativa			No diferencia significativa en la proporción de pacientes con efectos secundarios		
Little et al <sup>10</sup> 2005 Ab/Ab retardado/ no Ab con o sin hoja de información escrita (Reino Unido)	Reducción significativa de menos de un día en la presencia de expectoración, dificultad para dormir, "sentirse mal" e interrupción de su actividad diaria		No diferencia significativa en el efecto del antibiótico o nada, en la duración de la tos en pacientes mayores de 60 años con esputo purulento		No diferencia significativa en la consulta al médico de familia por tos en los meses siguientes entre los que recibieron antibióticos y los que no recibieron	

Ab: antibiótico; IRB: infección respiratoria baja; vit: vitamina.

**Tabla 2. Resultados de las revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos con antibióticos para las infecciones respiratorias bajas**

Revisión/resultado	Duración síntomas	Efecto del hábito tabáquico	Efectos secundarios	Pérdida laboral
Fahey et al <sup>4</sup> 1998	No diferencia significativa en la resolución de la tos los días 7 y 11, ni en la proporción de pacientes que no habían mejorado los días 7 y 11		No incremento significativo de los efectos secundarios en el grupo antibiótico	
Bent et al <sup>6</sup> 1999	Medio día menos de expectoración en pacientes tomando antibiótico. No diferencia significativa en la duración de la tos			No diferencia significativa en los días de trabajo perdidos
Fahey et al <sup>3</sup> 2008	Pacientes tomando Ab tenían menos posibilidad de tener tos, o falta de mejoría según la valoración clínica, así como de tener hallazgos patológicos en la auscultación pulmonar en su siguiente visita al médico. La duración de la tos y el malestar es 0,6 días inferior en quienes recibieron Ab. No se observó un efecto sobre la duración de la tos nocturna o la limitación de la actividad	Incluye 7 ensayos en los que no había diferencia significativa en la efectividad de los antibióticos en fumadores/no fumadores. En un ensayo se mostró una mejoría significativa en los que tomaban Ab y no eran fumadores	No diferencia significativa en la tasa de efectos secundarios entre los pacientes que tomaban Ab y los que toman placebo	Incluye un estudio que mostró una alta laboral más temprana en pacientes que mostraron infección bacteriana (Gram) y fueron tratados con antibióticos

Ab: antibiótico.

alidad, la evidencia no apoya el efecto terapéutico del antibiótico. El resultado muestra en conjunto que el uso del antibiótico es clínicamente irrelevante. Aunque en algunos ensayos algunos grupos de individuos mostraron un mayor beneficio que otros, estos grupos no se han definido correctamente aún. El enorme coste del antibiótico para los servicios sanitarios y para los pacientes es un precio demasiado alto a pagar por un efecto beneficioso tan bajo. Apoyando estos resultados, un estudio ecológico<sup>22</sup> no mostró asociación entre la tasa local de prescripción de penicilina y los ingresos por neumonía.

Se puede recomendar no pautar antibióticos a pacientes sin problemas respiratorios crónicos con síntomas de IRB en AP<sup>23</sup>. Esta recomendación es especialmente segura en pacientes más jóvenes con síntomas leves.

### IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA DE LA PRESCRIPCIÓN. “¿QUÉ OCURRE SI LE DOY UN ANTIBIÓTICO?”

Desde el comienzo de los años noventa se ha observado un descenso de la prescripción innecesaria de antibióticos<sup>24-27</sup>. Aunque la prescripción varía de un país a otro, un estudio mostró en EE. UU. un incremento proporcional desde mediados de los noventa en la prescripción de antibióticos de amplio espectro (azitromicina, claritromicina, quinolonas, amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de segunda y tercera generación). La resistencia bacteria-

na a los antibióticos se hace cada vez más prevalente, y una política liberal en el manejo de los antibióticos por parte de los médicos de familia puede empeorar la situación<sup>4,22,28-32</sup>. Estudios retrospectivos y prospectivos han documentado una fuerte asociación entre el uso previo de antibióticos y ser portador de infección por *S. pneumoniae* resistente<sup>29</sup>. Los países con una tasa de prescripción antibiótica más alta han mostrado tener tasas más altas de resistencia a antibióticos en algunos patógenos<sup>25</sup>. Un descenso en el uso de los antibióticos puede conducir a disminuir la prevalencia de infecciones por bacterias resistentes<sup>24,29</sup>.

El impacto negativo que la prescripción necesaria de antibióticos pueda tener en la sociedad y en la futura salud del paciente debe ser también considerado.

### EXPECTATIVAS DE LOS PACIENTES. “¿NO ME DA USTED NADA, DOCTOR?”

La expectativa de los pacientes de recibir un antibiótico<sup>12,30,33</sup>, junto con otros motivos no médicos<sup>31</sup> como la presión asistencial o la presión de dar de alta laboral<sup>34</sup>, tiene una influencia en la prescripción. Es una creencia muy extendida entre los pacientes que los antibióticos curan la IRB, y se muestran muy satisfechos cuando se les pautan. A veces, ya lo sabemos, se enfadan cuando no se les pautan. El médico valora la buena práctica clínica y a la vez la satisfacción del paciente. La presión legal a la que

estamos sometidos hoy en día añade complejidad a la decisión de no prescribir antibióticos.

Sin embargo, la percepción del médico de que el paciente espera recibir un antibiótico es a menudo inexacta. Prescripción antibiótica y satisfacción del paciente parecen ser factores no asociados<sup>30</sup>. Un estudio mostró que los pacientes a menudo creen que no tratar la IRB puede complicarla, pero desconocen la diferencia entre infección vírica y bacteriana<sup>31</sup>. Una aproximación científica a la prescripción de antibióticos requiere una correcta explicación al paciente sobre la actitud terapéutica tomada. Una explicación apropiada consigue altos valores de satisfacción en los pacientes<sup>4</sup>. La explicación debida, no la pauta de antibióticos, aumenta la satisfacción del paciente<sup>35</sup>, que ha demostrado ser predictora de recuperación sintomática<sup>35</sup>.

La prescripción retardada de antibióticos, es decir, dar a los pacientes la receta para tomar el antibiótico en caso de que los síntomas estén todavía presentes en unos días, se ha convertido en una estrategia común para acoplar una práctica basada en la evidencia con las expectativas de los pacientes. La prescripción retardada reduce el uso innecesario de antibióticos<sup>35</sup>. En dos ensayos clínicos, la prescripción retardada mostró reducir la satisfacción del paciente, y en un tercero mostró no tener efectos en la satisfacción del paciente.

La educación del paciente acerca del efecto real de los antibióticos puede reducir la prescripción innecesaria de antibióticos<sup>31</sup>. Los antibióticos prescritos para la IRB refuerzan la necesidad del paciente de buscar atención médica cada vez que tiene tos productiva<sup>28</sup>. Los pacientes que han recibido antibiótico una vez insistirán en tomarlo la próxima vez que tengan los mismos síntomas<sup>29</sup>. Los "pacientes educados" posiblemente no busquen atención médica cuando tengan síntomas de infección respiratoria baja, lo cual reducirá la carga de trabajo del médico. Se han sugerido tres temas para la educación de los pacientes:

1) Los antibióticos no tienen ningún efecto beneficioso en su caso.

2) El uso excesivo de antibióticos en la infección respiratoria baja favorece la aparición de infecciones por bacterias resistentes al antibiótico.

3) La exposición reciente a antibióticos expone al paciente y a su familia a un riesgo aumentado de portar infecciones por bacterias resistentes<sup>29</sup>.

## CONCLUSIÓN

Los antibióticos no muestran ningún efecto beneficioso en pacientes ambulatorios con IRB sin enfermedades subyacentes. Sin embargo, el diagnóstico diferencial clínico entre la IRB y la neumonía es muy difícil, y la posibilidad de pasar por alto una neumonía debe tenerse en cuenta cuando se toma la decisión de prescribir o no antibióticos.

El abuso de antibióticos aumenta el riesgo de padecer infecciones resistentes, tanto para el paciente como para la comunidad.

Una explicación apropiada por parte del médico sobre la actitud terapéutica tomada, la prescripción retardada de antibióticos y la educación de los pacientes son herramientas útiles para realizar una prescripción más basada en la evidencia científica sin discutir con el paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med.* 2001;134:521-9.
- Wenzel RP, Fowler AA. Acute bronchitis. *N Engl J Med.* 2006;355:2125-30.
- Fahey T, Smucny J, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2008; Issue (4) Art. No.: CD000245. DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub2.
- Fahey T, Stocks N, Thomas T. Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. *BMJ.* 1998;316(7135):906-10.
- Macfarlane J, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V, et al. Prospective study of incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax.* 2001;56:109-14.
- Bent S, Saint S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. *JAMA.* 1999;107:62-9.
- Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med.* 2003;138(2):109-18.
- Hopstaken RM, Muris JWM, Knottnerus JA, Kester ADM, Rinkens PELM, Dinant GJ. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract.* 2003;53:358-64.
- Tazkarji B, Moodi S, Lee TJ, Cable K. When should you admit a patient with suspected CAP? *J Fam Pract.* 2008;57(3):195-6.
- Little P, Rumsby K, Kelly J, Watson L, Moore M, Warner G, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection. A randomised controlled trial. *JAMA.* 2005;293(24):3029-35.
- Van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ.* 2005;331:26-31.
- Holmes W, Macfarlane JT, Macfarlane R, Hubbard R. Symptoms, signs and prescribing for acute lower respiratory tract illness. *Br J Gen Pract.* 2001;51(464):177-81.
- Akkerman AE, Kuyvenhoven MM, van der Wouden JC, Verheij TJ. Determinants of antibiotic overprescribing in respiratory tract infections in general practice. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(5):930-6.
- Bjerrum L, Boada A, Cots JM, Llor C, Forés García D, Gahrn-Hanse B, et al. Respiratory tract infections in General Practice: considerable differences in prescribing between Denmark and Spain. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:23-8.
- Ripoll MA, Orero A, González J. Prescripción de antibióticos en Atención Primaria en España, motivos y características. *Medicina General.* 2002;48:785-90.
- Álvarez Carrera A, Martínez Cantarero C, Vidal Oliveras A, Saavedra Vilchez MD, Iglesias Niubo A, Forga Visa X. Prescripción de antibióticos en el paciente ambulatorio. *Aten Primaria.* 2002;30(8):490-5.
- Batieha A, Yahia G, Mahafzeh T, Omari M, Momani A, Dabbas M. No advantage of treating acute respiratory tract infections with azithromycin in a placebo-controlled study. *Scan J Infect Dis.* 2002;34:243-7.
- Stott N, West R. Randomised controlled trial of antibiotics in patients with cough and purulent sputum. *BMJ.* 1976;2:556-9.
- Howie JGR, Clark GA. Double blind trial of early demethylchlorotetracycline in minor respiratory illness in general practice. *Lancet.* 1970;2(7683):1099-102.
- Evans A, Hussain S, Durairaj L, Sadowski LS, Charles-Damte M, Wang Y. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9318):1648-54.

21. Verheij T, Hermans J, Mulder J. Effects of doxycycline in patients with acute cough and purulent sputums: a double blind placebo controlled trial. *Br J Gen Pract.* 1994;44(386):400-4.
22. Little P, Watson L, Morgan S, Williamson I. Antibiotic prescribing and admissions with major suppurative complications of respiratory tract infections: a data linkage study. *Br J Gen Pract.* 2002;52:187-93.
23. Respiratory tract infections - antibiotic prescribing. National Institute of Clinical Excellence Guideline. Jul 2008.
24. Mainous AG III, Hueston WJ, Davis MP, Pearson WS. Trends in antimicrobial prescribing for bronchitis and upper respiratory infections among adults and children *Am J Public Health.* 2003;93(11):1910-4.
25. Petersen I, Hyaward AC. Antibacterial prescribing in primary care. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60 Suppl 1:43-7.
26. Harris RH, MacKenzie TD, Leeman-Castillo B, Corbert KK, Batal HA, Maselli JH, et al. Optimizing antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in an urban urgent care clinic *J Gen Intern Med.* 2003;18(5):326-34.
27. Steinman MA, Gonzales R, Linder JA, Landefeld CS. Changing use of antibiotics in community-based outpatient practice 1991-1999. *Ann Intern Med.* 2003;138(7):525-33.
28. Chandran R. Should we prescribe antibiotics for acute bronchitis? *Am Fam Physician.* 2001;64(1):135-8.
29. Gonzales R, Steiner JF, Lum A, Barrett P. Decreasing antibiotic use in ambulatory practice. *JAMA.* 1999;281:1512-9.
30. Huovinen P, Cars O. Control of antimicrobial resistance: time for action. *BMJ.* 1998;317:613-4.
31. Hart AM, Pepper GA, Gonzales R. Balancing acts: deciding for or against antibiotics in acute respiratory infections. *J Fam Pract.* 2006;55(4):320-5.
32. Coenen S, Van Royen P, Michiles B, Denekens J. Optimising antibiotic prescribing for acute cough in general practice: a cluster-randomised controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54: 661-72.
33. Fahey T, Howie J. Re-evaluation of a randomised controlled trial of antibiotics for minor respiratory illness in general practice. *Fam Pract.* 2001;18(3):246-8.
34. Snell LM, Wilson RP, Oeffinger KC, Sargent C, Chen O, Corey K. Patient and physician explanatory models for acute bronchitis. *J Fam Pract.* 2002;51(12):1035-40.
35. Dowell J, Pitkethly M, Bain J, Martin S. A randomised controlled trial of delayed antibiotic prescribing as a strategy for managing uncomplicated respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract.* 2001;51:200-5.