



EFICACIA DEL TRATAMIENTO ANTINFLAMATORIO COMPARADO CON ANTIBIÓTICO Y PLACEBO EN PACIENTES CON BRONQUITIS AGUDA NO COMPLICADA Y EXPECTORACIÓN PURULENTO. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.

Carolina Angela Bayona Faro

Dipòsit Legal: T 1919-2014

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO
ANTINFLAMATORIO COMPARADO CON
ANTIBIÓTICO Y PLACEBO EN PACIENTES
CON BRONQUITIS AGUDA NO COMPLICADA
Y EXPECTORACIÓN PURULENTO. ENSAYO
CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON
PLACEBO**

Tesis doctoral

Carolina Bayona Faro



Departament de Medicina i Cirurgia. Facultat de Medicina i
Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFICACIA DEL TRATAMIENTO ANTINFLAMATORIO COMPARADO CON ANTIBIÓTICO Y PLACEBO EN PACIENTES CON BRONQUITIS AGUDA NO COMPLICADA Y EXPECTORACIÓN PURULENTO. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO CONTROLADO CON PLACEBO.

Carolina Angela Bayona Faro

Dipòsit Legal: T 1919-2014



Departament de Medicina i Cirurgia
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Sant Llorenç, 21
43201 Reus
Tel. 977 759345

FAIG CONSTAR que aquest treball, titulat “Eficacia del tratamiento antiinflamatorio comparado con antibiòtico y placebo en pacientes con bronquitis aguda no complicada y expectoraci3n purulenta. Ensayo cl3nico aleatorio controlado con placebo“, que presenta Carolina Bayona Faro per a l’obtenci3n del t3tol de Doctor, ha estat realitzat sota la meva direcci3n al Departament de Medicina i Cirurgia d’aquesta Universitat i que aconpleix els requeriments per poder-se presentar davant el tribunal corresponent.

Tarragona, 28 d’octubre de 2013

El director de la tesi doctoral

Dr. Carles Llor Vilà

AGRADECIMIENTOS

Gracias al Instituto de Salud Carlos III por facilitarnos una beca FIS para este proyecto. Sin esta ayuda no se podría haber realizado este estudio.

Gracias al *Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol Fundació Jordi Gol i Gurina* y al *Institut Català de la Salut* por la ayuda facilitada durante este tiempo para la realización de este estudio.

Quiero agradecer la contribución del resto de compañeros que han reclutado pacientes en este estudio: Francesc López, Anna Vall-Llossera, Xavier Castan, José Manuel Pérez (Centro de Atención Primaria Bon Pastor), Pere Torán (Centro de Atención Primaria Gatassa), Josep Maria Cots, Ylenia García, Consuelo Simón, Isabel Duaso (Centro de Atención Primaria La Marina), Concepción Rambla, M. Mar Juárez (Centro de Atención Primaria Valls Urbà), Albert Boada (Centro de Atención Primaria Passeig Maragall), Luis Villanueva, Juan José Montero, M. Carmen Barreiro (Centro de Atención Primaria Rocafonda-Palau), Esperanza Almerich (Centro de Atención Primaria Pineda de Mar), Daniel Colomer, Albert Alum, Dolors López (Centro de Atención Primaria Tordera), Ana Moragas, Carles Llor, Silvia Hernández, Ramon Antón e Yvonne Fernández (Centro de Atención Primaria Jaume I).

Por último, quiero reiterar mi agradecimiento al Dr. Carles Llor, director de esta tesis, porque me ha dado la motivación necesaria para considerar que este trabajo multicéntrico, que ha involucrado a varias instituciones ya tantos investigadores, pueda utilizarse para la presentación de una tesis doctoral personal. Estoy de acuerdo con mi director de tesis en que los resultados de cualquier estudio bien hecho deben difundirse de todas las maneras posibles, más si afectan a la atención primaria de salud, porque revierten en una mejora de nuestro trabajo y con este espíritu presento esta tesis.

ÍNDICE

Resúmenes.....	i
Resumen.....	i
Resum.....	iii
Summary.....	v
Abreviaturas.....	vii
Introducción.....	1
Etiología.....	3
Fisiopatología.....	5
Historia natural.....	6
Diagnóstico.....	8
Tratamiento.....	14
Objetivos.....	25
Material y métodos.....	27
Diseño.....	28
Emplazamiento.....	28
Pacientes del estudio.....	29
Tratamientos.....	30
Cronograma de visitas.....	32
Variables de eficacia y seguridad.....	34
Variables del estudio.....	35
Consideraciones éticas.....	36
Análisis estadístico.....	37
Resultados.....	40
Estudio de fiabilidad del diario de síntomas.....	41
Características de los participantes del ensayo clínico.....	42
Resultados de la variable principal.....	48
Resolución de todos los síntomas del diario y éxito clínico.....	52

Relación existente entre concentración de PCR y resolución de los síntomas.....	55
Eventos adversos.....	61
Discusión.....	65
Resumen de los hallazgos principales.....	66
Fortalezas y debilidades del estudio.....	66
Comparación con otros estudios.....	69
Conclusiones.....	88
Bibliografía.....	91
Anexos.....	115
Anexo 1. Protocolo del estudio.....	116
Anexo 2. Instrucciones de utilización de la máquina QuikRead CRP®.....	117
Anexo 3. Diario de síntomas relleno por los pacientes.....	118
Anexo 4. Estudio de validación del diario de síntomas.....	119
Anexo 5. Formulario de recogida de datos.....	120
Anexo 6. Aprobación del estudio por el Comité Ético.....	122
Anexo 7. Beca por parte del Fondo de Investigación Sanitaria.....	123
Anexo 8. Hoja de información para el paciente.....	124
Anexo 9. Consentimiento informado escrito.....	127
Anexo 10. Lista de comprobación de la información de la guía CONSORT.....	128
Organismos financiadores y facilitadores.....	131

INTRODUCCIÓN

La bronquitis aguda es un término clínico que se asocia a una infección autolimitada de las vías aéreas principales y se caracteriza por manifestaciones clínicas con tos como síntoma principal sin que exista una neumonía (*Macfarlane JT et al, 2001*). La bronquitis aguda es una entidad muy prevalente y es una de las causas más frecuentes de visita médica en atención primaria (*Woodhead M et al, 2011*). La incidencia aproximada es de 4 por 1000 habitantes, y la mayoría se desarrolla en personas sanas. El trastorno afecta a aproximadamente el 5% de los adultos cada año, con una mayor incidencia en invierno y otoño y menor en verano y primavera. En el Reino Unido, Ashworth et al documentaron que los episodios de tos aguda en el marco de una bronquitis aguda representan el motivo más común de infección respiratoria (*Ashworth M et al, 2005*). En un trabajo realizado en los Estados Unidos se vio que la bronquitis aguda era una de las diez enfermedades más comunes entre los pacientes ambulatorios (*Schappert SM et al, 2011*) y se estimó que más de 90% de las personas afectadas reciben atención médica, lo que representa más de 10.000.000 de visitas anuales (*Gonzales R et al, 2000a*).

Se han publicado diversos estudios epidemiológicos sobre la importancia de esta enfermedad infecciosa en nuestro país. En un estudio prospectivo de prevalencia con recogida de datos un día determinado, con una periodicidad trimestral (total de 4 cortes), con la participación de 158 médicos pertenecientes a 100 servicios de medicina interna y neumología en España, de un total de 3.596 pacientes ingresados contabilizados el 39,1% presentaban sintomatología compatible con una infección y en el 34,3% de estos casos correspondía con una infección respiratoria, siendo la más frecuente la bronquitis (*Picazo JJ et al, 2003*). En otro estudio efectuado en distintos centros de salud repartidos por toda la geografía peninsular se observó que la bronquitis aguda supuso la tercera infección respiratoria más frecuente tras la faringoamigdalitis y el catarro común, con un 18,7% de todas las infecciones del tracto respiratorio (*Romero Vivas J et al, 1997*). En un estudio longitudinal realizado en la provincia de Tarragona se observó que la bronquitis aguda representaba también la tercera infección más frecuente visitada por los médicos de familia, con aproximadamente el 10% de todas ellas (*Llor C et al, 2010a*).

Aparte de su prevalencia también es importante tener en cuenta que la bronquitis aguda supone una carga asistencial, con el consumo de recursos sanitarios que ello conlleva.

Además, la media de ausencia en el sitio de trabajo por cada episodio de bronquitis aguda es de 2 a 3 días.

Etiología

La bronquitis aguda es una infección con una etiología mayoritariamente viral y se piensa que esta etiología se presenta en aproximadamente el 90% de los casos (*Bastien N et al, 2003; Boivin G et al, 2002*). A pesar de esto, los virus se han aislado sólo en una minoría de pacientes (*Freytmuth F et al, 2004; Macfarlane JT et al, 2001*). Los virus que más frecuentemente se han aislado en la bronquitis aguda son de más a menos Influenzavirus A y B, Parainfluenzavirus, virus respiratorio sincitial, coronavirus, adenovirus y rinovirus (Tabla 1). También ha sido identificado como otro agente causal de la bronquitis el metapneumovirus humano (*Bastien N et al, 2003; Boivin G et al, 2002; Louie JK et al, 2005*). Sin embargo, es menos prevalente que los otros virus especificados anteriormente. En un estudio francés, en el que se incluyeron a adultos que habían sido vacunados contra la gripe, se observó una causa viral en 37% de los 164 casos de bronquitis aguda, de los cuales el 21% correspondieron a rinovirus (*Freytmuth F et al, 2004*).

Las especies bacterianas más comúnmente implicadas en las neumonías adquiridas en la comunidad se aíslan en una minoría de los pacientes con bronquitis aguda de sus esputos (*Macfarlane JT et al, 2001*). Sin embargo, el papel de estos microorganismos en la bronquitis aguda o en la sintomatología que produce aún no está claro, porque las biopsias bronquiales no han sido capaces de mostrar invasión bacteriana (*Macfarlane JT et al, 2001*). En algunos casos, las bacterias atípicas pueden llegar a ser importantes en la bronquitis, incluyendo *Bordetella pertussis*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* (*Macfarlane JT et al, 2001*).

La prevalencia de infección por *B. pertussis* ha disminuido en los últimos años gracias a las campañas de vacunación. En algunos estudios publicados a finales del siglo XX se había sugerido que *B. pertussis* podía presentarse en un 13 a 32% de los casos de tos que dura 6 días o más (*Wright SW et al, 1995*). A pesar de esto, estas prevalencias han disminuido en los años subsiguientes y en un estudio publicado en 2005, *B. pertussis* sólo supuso el 1% de los casos de bronquitis aguda (*Ward JJ et al, 2005*).

Tabla 1. Causas reconocidas de bronquitis aguda y opciones de tratamiento

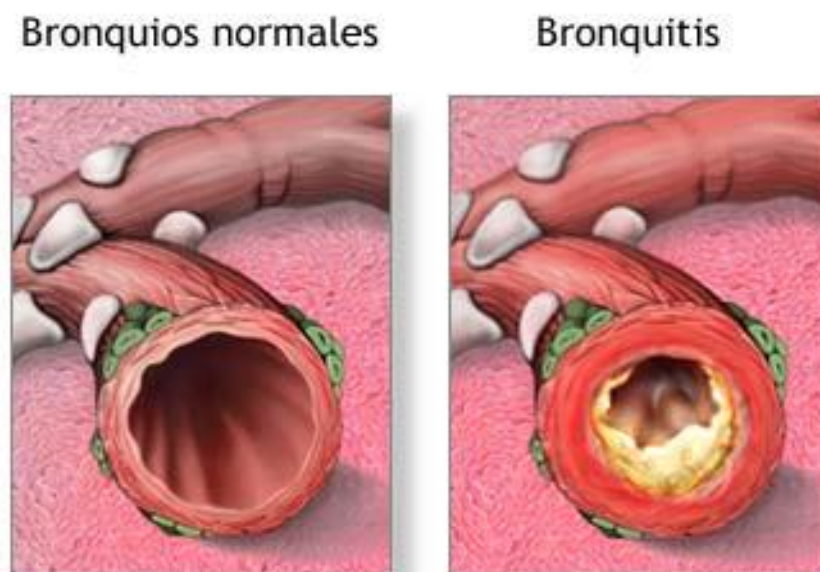
Patógeno	Comentarios	Opciones de tratamiento
Virus		
Influenzavirus	Inicio agudo con fiebre, escalofríos, cefalea y tos. Las mialgias son muy frecuentes. Presenta picos epidemiológicos en el año	Inhibidores de neuraminidasa 5 d.
Parainfluenza virus	Más frecuentes en otoño y en residencias. Más frecuente en países nórdicos. Es característico el crup en los niños	Ninguno
Virus respiratorio sincitial	Historia familiar importante (un 50% de los miembros se afectan). Más frecuente en niños (<1 año) y ancianos que viven en residencias. Picos en invierno y primavera	Ninguno
Coronavirus	Puede causar cuadros graves en personas mayores	Ninguno
Adenovirus	Cuadro clínico similar al causado por Influenzavirus	Ninguno
Rinovirus	La fiebre es rara. La infección es leve-moderada	Ninguno
Bacterias atípicas		
<i>Bordetella pertussis</i>	Periodo de incubación de 1-3 semanas. Afecta principalmente adolescentes y adultos jóvenes. Un 20% aproximadamente presenta tos > 2 semanas. La tos ferina sólo se presenta en un bajo porcentaje. La fiebre es rara. Leucocitosis con predominio de linfocitos	Macrólidos 7 d. (de elección) o cotrimoxazol 14 d. (segunda opción)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Periodo de incubación de 2-3 semanas. De inicio gradual en 2-3 d. Brotes en residencias de estudiantes y casernas militares	Macrólidos 5 d.
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Periodo de incubación de 3 semanas. Es característica la presentación de ronquera antes del inicio de la tos, que es gradual	Macrólidos 5 d.

No obstante y a pesar de las campañas de vacunación, algunos trabajos demuestran un nuevo repunte, principalmente debido a una disminución en la tasa de vacunación (Rohani P et al, 2011) y en estos momentos, los porcentajes de infección de tos ferina oscilan entre el 1% y el 6% en el mundo occidental (de Geeff SC et al, 2010; Kretzschmar M et al, 2010). En Cataluña, la tasa de incidencia de tos ferina fue de 4,3 por 100.000 habitantes-año en 2008 (Crespo I et al, 2011).

Fisiopatología

Se piensa que la bronquitis aguda refleja una respuesta inflamatoria a la infección del epitelio de los bronquios y ésta puede ser primaria o secundaria (por ejemplo, a irritantes ambientales). Se ha demostrado después de una traqueobronquitis por Influenzavirus tipo A descamación epitelial celular y desnudamiento a nivel de la membrana basal de las vías aéreas asociado a la presencia de un infiltrado linfocítico celular (Walsh JJ et al, 1961). El examen microscópico demuestra un engrosamiento de las mucosas bronquial y traqueal, correspondientes a las áreas inflamadas (Figura 1).

Figura 1. Engrosamiento de la mucosa bronquial en la bronquitis aguda



Tales hallazgos patológicos son consistentes con las observaciones de una inflamación de las vías del tracto respiratorio inferior proximal confinado a los bronquios, detectado con tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa como trazador en los cuadros de bronquitis aguda (*Kicska G et al, 2003*). Sin embargo, hay amplias variaciones en la distribución anatómica de los patógenos que causan bronquitis aguda. En un estudio con voluntarios expuestos a infecciones por rinovirus se detectaron virus en muestras de esputo inducido obtenidos de todos los pacientes en aproximadamente un tercio de las muestras de biopsia bronquial, en casi una cuarta parte de las muestras de lavado broncoalveolar y en más de un tercio de muestras de cepillado bronquial (*Mosser AG et al, 2005*). Tales hallazgos indican que una infección viral de las vías respiratorias inferiores puede ayudar a explicar la relación observada entre la infección por rinovirus y otros presuntos patógenos virales respiratorios y la exacerbación del asma (*Papadopoulos NG et al, 2003*). Así, aunque su nombre sugiere sólo una enfermedad de las vías aéreas grandes, la bronquitis aguda puede acompañarse por toda una cohorte de síntomas, dependiendo del grado de participación de los virus en las vías aéreas grandes y pequeñas.

Historia natural

Durante los primeros días de la infección es muy difícil distinguir los síntomas de cualquier infección respiratoria leve de los de una bronquitis aguda (*Aagaard E et al, 2004*). Sin embargo, en la bronquitis aguda, la tos persiste más de 5 días y durante este período de sintomatología los resultados de las pruebas de función pulmonar pueden ser anormales. Se estima que un 40% de los pacientes tienen reducciones significativas en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo ó FEV₁; es decir, un valor inferior al 80% del valor predicho (*Williamson HA Jr, 1987*) o hiperreactividad bronquial, medida mediante provocación bronquial (*Boldy DA et al, 1990*), con mejoría durante las siguientes 5 a 6 semanas. En un estudio llevado a cabo en los Países Bajos, *Thiadens et al* observaron que un 39% de los individuos que acuden a su médico de atención primaria con tos de al menos 2 semanas de duración presentan características de asma bronquial y un 7% adicional presentan un diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*Thiadens HA et al, 1998*). Los pacientes muchas veces vuelven a la consulta del médico de familia porque los síntomas de la enfermedad pueden persistir

durante algunas semanas, principalmente por tos, que puede llegar a ser muy molesta para algunos pacientes (*Chalmers JD et al, 2011; Ward JI et al, 2005*).

La tos después de una bronquitis aguda persiste normalmente durante un periodo que oscila entre los 10 y los 20 días, pero ocasionalmente puede durar 4 o más semanas. Moore et al observaron que la duración media de tos en pacientes con bronquitis aguda fue de 11,7 días (*Moore V et al, 2008*). En un ensayo clínico sobre la eficacia de una vacuna contra la tos ferina acelular en una muestra de 2.781 adultos sanos, la mediana de duración de tos de la bronquitis aguda por todas las causas fue de 18 días, con una media de 24 días (*Ward JI et al, 2005*).

Hasta la fecha, pocos estudios se han efectuado para conocer la duración de los síntomas con la utilización de diarios. En un estudio publicado recientemente se observó mediante un diario de catorce ítems que la mediana de tiempo hasta que el paciente puntuara 0 en todos los síntomas era de 15 días (*Butler CC et al, 2009*). En otro estudio, sin embargo, el tiempo medio hasta la recuperación clínica fue de 22 días (*Cals JW et al, 2009*). En este caso se usó un diario más sencillo, validado por Watson et al, con sólo seis síntomas, en el que los pacientes puntuaban su estado en una escala de siete puntos (*Watson L et al, 2001*). En otros estudios se han utilizado cuestionarios rellenos por el profesional sanitario. El más conocido es el *Bronchitis Symptom Score*, el cual utiliza cinco características (tos, esputo, roncus/crepitantes, dolor torácico y disnea) (*Williamson HA Jr, 1984*). Sin embargo, este diario no puede ser relleno por el propio paciente. Por el contrario, la limitación fundamental de los diarios de síntomas autoadministrados es que, en general, no se completan adecuadamente porque o bien contienen muchas preguntas o son difíciles de entender.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se empleó un diario corto de síntomas conocido como *Acute Bronchitis Severity Score (ABSS)* (*Nduba VN et al, 2008*). Este diario tiene en cuenta cinco síntomas: gravedad de la enfermedad (muy leve, leve, moderada, grave y muy grave), tos durante el día (de 0 a 2 veces, 3-5 veces, 6-10 veces, 11-20 veces y más de 20 veces), tos durante la noche (igual que en el caso anterior), limitación en la actividad diaria (nula, leve, moderada, grave y muy grave) y sensación de fiebre (nula, leve, moderada, grave y muy grave). Su versión original en inglés fue validado en 2007 (*Mwachari CWNV et al, 2007*).

La bronquitis aguda afecta además la calidad de vida de los pacientes, debido principalmente a la duración de los síntomas. En un estudio de la calidad de vida en pacientes con infecciones del tracto respiratorio, algunos de los pacientes que fueron diagnosticados de bronquitis aguda, mostraron reducciones significativas en siete subescalas de la escala *Medical Outcomes Study 36-item Short-Form* salud, incluyendo vitalidad y función social aunque estas reducciones fueron transitorias (*Linder JA et al, 2003*). No existen datos sobre resultados a medio o largo plazo pero un estudio mostró que al mes de haber acudido al médico con síntomas de bronquitis, hasta en un 20% de los pacientes manifestaban presentar síntomas persistentes de infección bronquial (*Macfarlane JT et al, 2001*). Es incierto el efecto de un episodio de bronquitis aguda sobre la salud pulmonar. En un estudio el 34% de los pacientes con bronquitis aguda fueron diagnosticados de nuevo con otro diagnóstico de bronquitis crónica o de asma a los 3 años de seguimiento (*Jonsson JS et al, 1998*). En otro estudio, se diagnosticaron de asma bronquial leve en base a una espirometría o una prueba de provocación bronquial el 65% de los pacientes con episodios recurrentes de bronquitis aguda (*Hallett JS et al, 1985*). Sin embargo, todos estos estudios carecían de grupo control y no está claro si la bronquitis aguda dio lugar de forma directa a alguna de estas enfermedades crónicas, o bien, el trastorno crónico o la propensión para su desarrollo estuvo presente ya en el momento de la inflamación de las grandes vías respiratorias.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico

La bronquitis aguda debe diferenciarse de muchas enfermedades, enumeradas en la tabla 2.

En primer lugar, debe diferenciarse de la inflamación aguda de las vías respiratorias pequeñas, principalmente asma o bronquiolitis, que normalmente se presenta como tos progresiva acompañada de sibilancias, taquipnea, dificultad respiratoria e hipoxemia. También debe distinguirse de las bronquiectasias (*Barker AF, 2002*), una enfermedad distinta que se asocia a una dilatación permanente de los bronquios y cursa de forma característica con tos crónica. El diagnóstico de bronquitis crónica está reservado en aquellos pacientes que presentan tos y producción de esputo la mayor parte de días en al

menos tres meses al año durante dos años consecutivos (*Brunton S et al, 2004*).

También debe realizarse con cualquier cuadro infeccioso que curse con tos aguda, por ejemplo, resfriado común, rinitis, rinosinusitis, sinusitis, tos postinfecciosa, etc. En todos estos casos, raramente la tos persiste más de diez días a diferencia de lo que ocurre con la bronquitis aguda y en todo caso, la tos no es el síntoma principal, puesto que existen otros síntomas y signos como congestión nasal, dolor sinusal o rinorrea. En cambio, en la bronquitis aguda la tos es siempre el síntoma principal. El diagnóstico diferencial debe realizarse con cualquier condición clínica que curse con tos aguda; es decir, de menos de 3 semanas de duración.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la bronquitis aguda

Causas	Enfermedades
Infecciones	Resfriado común
	Exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	Tos postinfecciosa
	Bronquiolitis
	Sinusitis
	Síndrome viral
Cuadros alérgicos	Rinitis alérgica
	Goteo postnasal
Causas pulmonares	Asma
	Bronquiectasias
Causas cardíacas	Exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva
Causas digestivas	Reflujo gastroesofágico
Otras causas	Neoplasia

El diagnóstico de la bronquitis aguda es esencialmente clínico. Para el médico de familia es fundamental ante una infección del tracto respiratorio inferior saber si hay criterios de gravedad, en cuyo caso debe derivarse al hospital y/o se trata de una neumonía, por tratarse de una infección potencialmente grave. Es importante tener en cuenta que la tos en ausencia de fiebre, taquicardia y taquipnea sugiere bronquitis y no neumonía. De hecho, la presencia de signos vitales normales unido a la ausencia de estertores y egofonía en la exploración respiratoria descarta con bastante seguridad la posibilidad de neumonía hasta el punto en que no es necesario solicitar más pruebas complementarias (*Metlay JP et al, 1997*). Una excepción, sin embargo, es la presencia de tos en pacientes ancianos, ya que en estos casos, una neumonía puede presentarse con ausencia de síntomas y signos distintivos. Metlay et al observaron que entre los pacientes mayores de 75 años con neumonía, sólo el 30% presentaba una temperatura superior a 38°C y sólo el 37% presentaba un ritmo de más de 100 latidos por minuto (*Metlay JP et al, 1997*). Aun así, cuando se utilizan sólo datos de la historia clínica y exploración física, su diagnóstico es incierto (*Diehr P et al, 1984; González Ortiz MA et al, 1995; Heckerling PS et al, 1990; Hopstaken RM et al, 2003; Khalil A et al, 2007; Melbye H et al, 1992a; Saldías P et al, 2007; Wipf JE et al, 1999*) (Tabla 3).

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre bronquitis aguda y neumonía. Modelos diagnósticos para la detección de neumonía

Autor y año	Ámbito de estudio	% neumonía	Signos y/o síntomas considerados	Probabilidad de presentar neumonía confirmada radiológicamente
Diehr P et al, 1984	Atención primaria	2,6%	Fiebre, sudoración nocturna, mialgias, expectoración diaria, frecuencia respiratoria > 25 resp/min y ausencia de rinorrea/odinofagia	6 criterios presentes: 100% de probabilidad de neumonía 4 criterios presentes: 27% de probabilidad de neumonía Un criterio presente: 9% de

				probabilidad de neumonía
Melbye H et al, 1992	Atención primaria	5,0%	Disnea, dolor torácico, crepitantes y ausencia de catarro/odinofagia	Valor predictivo positivo: 17% Valor predictivo negativo: 79%
González Ortiz MA et al, 1995	Urgencias hospital	37,6%	Auscultación patológica, neutrofilia, dolor pleural y disnea	Valor predictivo positivo: 24% Valor predictivo negativo: 88%
Hopstaken RM et al, 2003	Atención primaria	13,1%	Tos seca, temperatura > 38°C y diarrea	Los 3 signos presentes: 76% de probabilidad de neumonía Los 2 primeros signos presentes: 36% de probabilidad de neumonía Ningún signo presente: 6% de probabilidad de neumonía
Saldías F et al, 2007	Urgencias hospital	34,5%	Temperatura > 38°C, frecuencia respiratoria > 20 resp/min y pulsioximetría < 90%	Valor predictivo positivo: 89% Valor predictivo negativo: 66%
Khalil A et al, 2007	Urgencias hospital	10,2%	Tos, dolor torácico, disnea, temperatura > 38°C, frecuencia cardiaca > 100 lat/min, frecuencia respiratoria > 20 resp/min y pulsioximetría < 95%	Valor predictivo positivo: 30% Valor predictivo negativo: 99%

A esto se le añade la propia realidad de la atención primaria, donde la prevalencia de las infecciones potencialmente graves es más baja que en el medio hospitalario, afectando los valores predictivos positivos y negativos de presentar la enfermedad (*Summerton M, 2004*). Una historia clínica cuidadosa, incluyendo un detalle pormenorizado de los contactos con personas enfermas y la exploración física pueden sugerir una causa específica reconocida causa de bronquitis aguda y, por tanto, plantear un tratamiento específico (Tabla 1). Entre las causas virales, el inicio súbito de fiebre y tos es bastante característico de la infección por Influenzavirus y adenovirus (*Wenzel RP et al, 2006*). En la infección por el virus respiratorio sincitial es característica el alto porcentaje de familiares afectados cuando hay un niño menor de un año con una bronquiolitis (*Hall CB et al, 1976*). Es también frecuente en adultos de la tercera edad que viven en casas de reposo y en aquéllos con enfermedades cardiopulmonares de base (*Greenberg SB, 1999*). También es característico que un 20% de los adultos infectados con este virus presentan otalgia (*Hall CB et al, 2001*). La bronquitis causada por un coronavirus puede llegar a ser grave en un paciente mayor. Se han documentado brotes de infección por la cepa OC43 en casernas militares (*Wenzel RP et al, 1974*). Una presentación habitual de tos ferina es aquella tos en un adolescente o joven adulto con una duración de 2 a 3 semanas con apenas fiebre; de hecho, la fiebre es menos frecuente en la tos ferina que en la bronquitis aguda de causa viral (*Cohen S et al, 2014; Hallett JS et al, 1985; von König CH et al, 2002*). Sin embargo, en ausencia de una epidemia, el valor predictivo positivo de edad joven, tos prolongada o ausencia de fiebre es bajo para el diagnóstico de tos ferina. En cambio, el valor pronóstico de los síntomas y signos clínicos es más alto para el diagnóstico de gripe. Así, durante una epidemia de gripe la presencia de tanto tos y fiebre se ha asociado con un valor predictivo positivo del 79% para la infección gripal (*Monto AS et al, 2000*).

Pruebas de diagnóstico rápido

Existen algunas pruebas de diagnóstico rápido al alcance del médico de familia para apoyar el diagnóstico de bronquitis y principalmente, para descartar la posibilidad de una neumonía. Sin embargo, no todas estas pruebas de diagnóstico rápido están disponibles y menos en los centros de atención primaria. En otros casos, su utilización no es rentable a nivel ambulatorio. Recientemente se han publicado algunos estudios

que sugieren la medición de los niveles séricos de procalcitonina, que normalmente se halla elevada en infecciones bacterianas, con el objetivo de poder identificar aquellos pacientes que pueden ser tratados con antibióticos. En un ensayo clínico, los niveles bajos de procalcitonina ($<0,1 \mu\text{g/L}$) se utilizaron para discriminar de forma segura entre aquellos pacientes con bronquitis aguda que presentaban tos o disnea que no requerían tratamiento antibiótico de aquellos que sí lo necesitaban (*Christ-Crain M et al, 2004*). Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de estudios comparando la prescripción antibiótica y los resultados clínicos en médicos que consideraban en infecciones del tracto respiratorio la determinación de procalcitonina y aquellos que no utilizaban esta prueba. Aquellos que sí la utilizaron prescribieron significativamente muchos menos antibióticos sin que esto se asociara a un mayor número de complicaciones (*Schuetz P et al, 2011*). Los autores señalaban que cuando sus concentraciones son menores de $0,25 \mu\text{g/l}$, se puede evitar la prescripción antibiótica, ya que en estos casos el diagnóstico de neumonía puede descartarse. Sin embargo, de los catorce estudios incluidos en esta revisión sólo dos se efectuaron en el ámbito de la atención primaria. Por ello, se necesitan más datos para certificar la utilidad de la procalcitonina como test rápido para discriminar los pacientes que presentan neumonía de aquellos que tienen tan sólo una bronquitis aguda (*Fowler CL, 2011*).

En los últimos años se están publicando muchos trabajos para conocer el beneficio de utilizar algunos parámetros bioquímicos para poder descartar mejor la neumonía. En este sentido, el más prometedor es la determinación de la proteína C reactiva (PCR), que puede realizarse en la propia consulta en menos de 3 minutos. En distintos estudios se ha observado que los médicos que lo utilizan consiguen disminuir de forma considerable la prescripción antibiótica en las infecciones del tracto respiratorio inferior sin comprometer la evolución clínica de estos pacientes (*Cals JW et al, 2009; Cals JW et al, 2010*). De los distintos puntos de corte el que ha mostrado presentar mayor validez para descartar neumonía es el de 20 mg/L (*Falk G et al, 2009; Huang Y et al, 2013; Melbye H et al, 2006*), de forma que aquellos pacientes con infección del tracto respiratorio inferior en los que pueda sospecharse clínicamente una neumonía y presentan una concentración de PCR por debajo de 20 mg/L – esta situación se presenta en aproximadamente un 70% de todas las determinaciones –, puede evitarse la necesidad de realizar un estudio radiológico y, de esta forma permite tratar sintomáticamente el cuadro infeccioso. En otro estudio publicado recientemente,

utilizando las concentraciones de PCR como guía para excluir el diagnóstico de neumonía en infecciones del tracto respiratorio inferior, los investigadores realizaban estudio radiológico a todas las sospechas de neumonía y comprobaron que cuando la PCR era inferior a 10 mg/L, o bien, oscilaba entre 10 y 50 mg/L y el paciente no presentaba ni disnea ni temperatura elevada, la probabilidad de que el paciente tuviera neumonía era nula (*Steurer J et al, 2011*). Sólo se aconseja no realizar la determinación de PCR cuando se sospecha gripe en época de epidemia gripal, ya que se elevan sus concentraciones (*Holm A et al, 2007*); ni tampoco en pacientes con exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que está menos estudiado su rol y se acompaña habitualmente de un aumento en sus concentraciones (*Patel AR et al, 2010*).

Existen pruebas diagnósticas rápidas para identificar a causa de la bronquitis aguda pero su utilización no se aconseja en atención primaria. A nivel hospitalario su utilización se aconseja cuando se produce alguna de las siguientes tres situaciones: cuando el microorganismo que se sospecha es tratable, la infección es conocida por estar circulando en la comunidad y el paciente presenta síntomas o signos sugestivos. Así, por ejemplo, podrían emplearse pruebas rápidas de detección de gripe en pacientes con tos y fiebre en temporada de gripe, pero su uso no se aconseja en atención primaria porque la probabilidad pretest de gripe en temporada gripal es alto y al revés, el valor predictivo positivo para el diagnóstico de gripe es demasiado bajo para ser útil al médico de familia fuera de la temporada gripal. A nivel hospitalario, existen pruebas de reacción de cadena de polimerasa en muestras nasofaríngeas para el diagnóstico de infección bronquial por *B. pertussis*, *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae* con elevados porcentajes de sensibilidad y especificidad (*McDonough EA et al, 2005*). No obstante, su papel en atención primaria es nulo. En la práctica es difícil distinguir la minoría de casos de bronquitis aguda debida a una causa tratable de aquellos casos debidos a virus que no tienen una terapia específica.

Tratamiento

Tratamiento antimicrobiano

Los agentes antimicrobianos no se recomiendan en la mayoría de los casos de bronquitis aguda. Análisis sistemáticos de los ensayos clínicos han sugerido que los antibióticos

pueden reducir la duración de los síntomas, pero en todo caso, esta reducción es marginal (*Bent S et al, 1999; Smucny J et al, 2004*). En un estudio publicado recientemente con la inclusión de más de dos mil pacientes del estudio GRACE (*genomics to combat resistance against antibiotics in community acquired lower respiratory tract infections in Europe; www.grace-lrti.org*) en 13 países europeos se observó que la duración de la tos fue similar entre los pacientes tratados con antibiótico (sin hallarse tampoco diferencias entre los distintos antimicrobianos utilizados) y el grupo asignado a placebo (*Butler CC et al, 2010*).

Sin embargo, después de su introducción en 1940, los agentes antibacterianos se han utilizado ampliamente para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio inferior, incluyendo la bronquitis aguda. En la actualidad, entre el 60% y el 90% de los pacientes diagnosticados de este cuadro infeccioso recibe tratamiento antimicrobiano a nivel internacional, siendo actualmente una de las cinco infecciones en las que más frecuentemente se utilizan antibióticos de forma excesiva en pacientes ambulatorios (*Gonzales R et al, 1997; Gonzales R et al, 2001a; Grover ML et al, 2012; Kroening-Roche JC et al, 2012; Linder JA, 2008; Macfarlane JT et al, 2008; Mainous AG III et al, 1996; Shapiro DJ et al, 2014; Wood J et al, 2011*).

Los datos en España son similares a los que se observan en otros países aunque existe mucha variabilidad. En un trabajo realizado en distintos centros de salud de la provincia de Barcelona, la prescripción antibiótica en la bronquitis aguda fue del 76% (*Álvarez Carrera A et al, 2002*). En otro estudio realizado en centros de salud del País Vasco, el porcentaje de prescripción antibiótica en la bronquitis aguda fue del 90,7% (*Rotaèche del Campo R et al, 2001*). En el estudio Happy Audit, donde participaron 309 médicos de atención primaria antes de la intervención, se prescribieron antibióticos en 1.202 casos de un total de 2.109 episodios de bronquitis aguda, representando un 57% del total (*Llor C et al, 2010*). En pediatría, estos porcentajes son, sin embargo, inferiores. En un estudio descriptivo de una muestra aleatoria de niños diagnosticados de bronquitis aguda y bronquiolitis en los servicios de urgencias de 11 hospitales españoles, se prescribieron antibióticos a cerca de la mitad de los niños con bronquitis aguda (*Vallano Ferraz A et al, 2004*).

Las razones principales por las que se dan antibióticos es porque el diagnóstico clínico es muchas veces difícil y el profesional de atención primaria quiere descartar la

neumonía y aunque muchos profesionales saben que se está haciendo un abuso importante de estos medicamentos, ven muy difícil cambiar esta práctica. Además, los médicos de familia, en general, no comunicamos siempre de forma clara a los pacientes la evolución del proceso infeccioso que éstos presentan. En cambio, ellos valoran principalmente una información clara cuando presentan una infección. En un estudio, Macfarlane et al observaron que los adultos que visitan a su médico por tos reconsultan menos si reciben una información clara de la historia natural de la enfermedad (*Macfarlane JT et al, 1997*). En otro estudio, Butler et al grabaron diversas visitas médicas; aunque los médicos de familia evaluados sabían que les grababan sus consultas, sólo en el 37% de las visitas de pacientes con bronquitis aguda se indicaba la evolución del proceso y en la mitad de éstas el médico señalaba que la resolución sería rápida (*Butler CC et al, 2004*). Esta última actitud es errónea ya que facilitamos que el paciente vuelva a acudir a la visita por falta de resolución de su sintomatología.

Otro de los motivos que los médicos esgrimen para hacer una receta de antibiótico en un paciente con bronquitis aguda es la falta de tiempo. Recetar un antibiótico resulta más fácil para el profesional que explicarle al paciente la historia natural de la enfermedad explicarle que no necesita terapia antibiótica. Aunque los médicos podrían argumentar que la presión del tiempo influye en la prescripción de antibióticos, los datos no apoyan esta afirmación. Un estudio reciente de casi 4.000 adultos con infecciones del tracto respiratorio superior mostró que la duración promedio de una visita en el consultorio era de 14,2 minutos cuando se recetan antibióticos, en comparación con los 15,2 minutos cuando no se prescriben recetas de antibióticos (*Linder JA et al, 2003*).

No obstante, la razón más importante por la que los médicos de atención primaria prescriben más antibióticos es la presencia de esputo purulento. Muchos médicos de familia pueden ser reacios a dar antibióticos la primera vez que los pacientes acudan con una bronquitis pero sí es probable que los receten en visitas posteriores, principalmente cuando el esputo es purulento. Este aspecto es si cabe más importante ya que aproximadamente la mitad de los pacientes con la bronquitis aguda presenta a la vez una expectoración purulenta (*Dunlay J et al, 1984*). En un estudio llevado a cabo en España con 309 médicos de atención primaria se observó que los profesionales dan 14 veces más antibióticos en la bronquitis aguda cuando ésta se acompaña de esputo purulento que cuando ésta no está presente; en cambio, los mismos médicos prescriben sólo 1,1

veces más antibióticos cuando la bronquitis se asocia con disnea que cuando ésta no se halla presente (*Llor C et al, 2010b*).

Estos datos son parecidos a nivel internacional aunque la *odds ratio* (OR) no es tan elevada como en el caso de España- En un estudio con un poco más de 3.000 pacientes con tos aguda realizado en trece países europeos en el marco del estudio GRACE, Butler et al observaron que los médicos prescribían 3,2 veces (IC 95%: 2,1 a 5) más antibióticos cuando presentaban esputo purulento comparado con aquellos pacientes que no presentaban esputo purulento o bien no presentaban expectoración (*Butler CC et al, 2011*). Coenen et al analizaron datos de 72 médicos de atención primaria de Flandes en el manejo de 1.448 pacientes con tos aguda y observaron que la presencia de esputo se asoció con una mayor probabilidad de prescripción antibiótica independientemente de las características de los pacientes y de los médicos (OR: 2,5; IC 95%: 1,6 a 3,9) (*Coenen S et al, 2006*). Fischer et al observaron en un estudio realizado con 30 médicos de atención primaria en Alemania, que incluyeron a un total de 237 pacientes con bronquitis aguda, que el esputo purulento se asoció con un aumento de la posibilidad de prescripción antibiótica (OR: 2,1; IC 95%: 1,1 a 4,1) (*Fischer T et al, 2005*). En otro estudio llevado a cabo en Alemania, Hummers Pradier et al hallaron mayor prescripción de antibióticos en aquellas infecciones bronquiales cuando los pacientes presentaban un esputo amarillo o verde (OR: 4,4; IC 95%: 1,8 a 10,7) (*Hummers-Pradier E et al, 2009*). En otro estudio realizado esta vez en los Países Bajos, también se observó esta asociación entre bronquitis aguda con expectoración purulenta y mayor prescripción de antimicrobianos por parte de los médicos de atención primaria (*Akkerman AE et al, 2005*). En los Estados Unidos, Gonzales et al demostraron también la misma asociación entre prescripción de antibioterapia e infecciones del tracto respiratorio inferior con expectoración verdosa comparado con aquellos que la presentaban incolora o no tenían esputo (OR: 4,8; IC 95%: 2,4 a 11,1) (*Gonzales R et al, 1999*). Dosh et al encontraron un incremento en la administración de antibióticos en pacientes fumadores con expectoración verde o amarilla (OR: 2,5; IC 95%: 1,7 a 3,8) (*Dosh SA et al 2000*).

Altiner et al obtuvieron muestras de esputo de 241 pacientes con bronquitis aguda en atención primaria y encontraron que 136 de estos eran de color amarillento o verdoso. Aunque estos investigadores sólo pudieron aislar microorganismos en 28 de estas muestras, pudieron comprobar que el esputo amarillento-verdoso presentaba una

sensibilidad para infección bacteriana de 0,79 (IC 95%: 0,63 a 0,94), con una especificidad de 0,46 (IC 95%: 0,04 a 0,5) (Altiner A et al, 2009).

El color del esputo es causado por la liberación de peroxidasa por parte de los leucocitos; de ahí que el color sólo no debería ser considerado como indicativo de infección bacteriana (Chodosh S, 1987; Miravittles M et al, 2012). Así, en adultos sanos, el valor predictivo positivo del esputo purulento para la presencia de enfermedad alveolar es bajo, de aproximadamente el 10% (Gonzales R et al, 2000b). Por ello, se recomienda no tener en cuenta el color del esputo en un paciente con bronquitis aguda no complicada a la hora de efectuar el tratamiento.

Se podría indicar tratamiento antibiótico específico en pacientes con tos ferina para limitar la transmisión (Altunaji SM et al, 2011; Braman SS, 2006); pero con la posible excepción del tratamiento iniciado durante la primera semana de síntomas, no hay datos convincentes que apoyen que el tratamiento antibiótico sea más efectivo que el placebo en reducir la duración de la tos en estos pacientes (Altunaji SM et al, 2011). De forma similar, aunque algunas clases de antibióticos presentan una actividad *in vitro* contrastada frente a *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, no está claro que el tratamiento antibiótico en la bronquitis aguda causada por estos microorganismos influyan en la evolución clínica de estos pacientes. En base a los resultados de la revisión de la *Cochrane Library*, en la que se incluyeron 11 ensayos clínicos con 1796 pacientes el mejor tratamiento para conseguir el aclaramiento de *B. pertussis* y con menor número de efectos secundarios es azitromicina 10 mg/kg por día (Altunaji SM et al, 2011).

La terapia antimicrobiana puede ser más beneficiosa cuando se identifica un patógeno tratable que cuando no se identifica. Por ejemplo, los agentes inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir) disminuyen la duración de los síntomas en aproximadamente un día y reducen el tiempo para volver a las actividades diarias en aproximadamente medio día entre los pacientes con infecciones causadas por virus sensibles. Jefferson et al han publicado recientemente una revisión de la *Cochrane Library* en la que incluyeron datos procedentes de 25 estudios (15 con oseltamivir y 10 con zanamivir) pero no pudieron utilizar datos de otros 42 estudios por información insuficiente o por discrepancias no resueltas con los datos. Los autores hallaron dificultades para extraer mensajes inequívocos sobre los efectos de estos fármacos en los resultados de eficacia como son la transmisión viral o las complicaciones de la gripe

y no hay evidencias sobre los efectos sobre las hospitalizaciones (*Jefferson T et al, 2012*). Además, dos estudios no publicados no hallaron significación estadística en la duración de los síntomas en pacientes ancianos y con enfermedades crónicas (*Godlee F, 2012*). Además, la medicación antiviral se acostumbra a prescribir de forma inadecuada, empezando a tomarse la medicación muchas veces cuando ya han pasado 24 horas desde el inicio de la sintomatología de infección (*Linder JA et al, 2009*). El riesgo de sesgo de no publicación limita el uso extendido de estos antivirales para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por Influenzavirus y por tanto, no debería aconsejarse su utilización en pacientes con bajo riesgo de complicaciones.

Tratamiento sintomático

El tratamiento de la bronquitis aguda acostumbra a ser sintomático, dirigido a aliviar los síntomas respiratorios más molestos, particularmente la tos. Como puede observarse en la tabla 4 no hay ningún tratamiento que tenga evidencia de tipo A para el alivio de sus síntomas (*Albert RH, 2010*). Se han utilizado distintos abordajes para aliviar la tos en el marco de una bronquitis, incluyendo la utilización de narcóticos, expectorantes, antihistamínicos, descongestionantes y β_2 -agonistas (*Raherison C et al, 2003; Smith SM et al, 2012b; Smith SM et al, 2012a*). Muchos de estos tratamientos se utilizan como medicamentos que no necesitan una receta oficial del médico y se pueden adquirir en las oficinas de farmacia (medicación *over-the-counter*). En un estudio efectuado en Estados Unidos se observó que a un 10% de los niños se les daba algún producto *over-the-counter* por parte de sus padres para tratar la tos (*Vernacchio L et al, 2008*). Este porcentaje es incluso superior entre población adulta (*Tay LH, 2013*). Sin embargo, hay poca evidencia sobre el beneficio de todas estas medidas en pacientes adultos con tos. Algunos estudios han observado beneficios pequeños pero hay que tener en cuenta que muchos de estos estudios presentan defectos metodológicos importantes (*Becker LA et al, 2011; Smith SM et al, 2012b*).

Aunque no existe ninguna evidencia a partir de ensayos clínicos aleatorios, algunas estrategias de poco coste y de poco riesgo parecen razonables realizarlas, tales como la eliminación de los tóxicos ambientales como el polvo o administrar un tratamiento de humidificación y de vaporización, particularmente en ambientes con poca humedad, sobre todo si hay otros síntomas parte de la tos como congestión nasal o rinorrea. A esto

hay que acompañarle una buena higiene de manos, recomendar un aporte abundante de líquidos y evitar el tabaquismo.

Tabla 4. Recomendaciones del tratamiento en la bronquitis aguda y su grado de evidencia

Recomendación clínica	Grado de evidencia
Los antibióticos no deben utilizarse de forma rutinaria en el tratamiento de la bronquitis aguda	A
Aumentar la ingesta de líquidos, aire humidificado y caliente y evitar el tabaquismo activo y pasivo	C
Los antivirales no deberían utilizarse de forma rutinaria en el tratamiento de la bronquitis debida a Influenzavirus	B
Los siguientes tratamientos pueden utilizarse para aliviar los síntomas asociados a la bronquitis aguda	
- Antitusígenos (dextrometorfano, codeína) en pacientes de al menos 6 años	B
-Antitusígenos en niños de hasta 6 años	C
- β_2 -agonistas inhalados en pacientes con sibilancias	B
- Analgésicos y antiinflamatorios	B
- Corticoides inhalados a dosis altas	B
- Equinácea	B
- Pelargonium	B
- Hierbas chinas	B
- Miel en niños	B

Los siguientes medicamentos no deben utilizarse para el tratamiento de los síntomas asociados a la bronquitis aguda	
- Expectorantes	B
- β_2 -agonistas inhalados en pacientes sin sibilancias	B
- Antitusígenos en niños de hasta 6 años	C

A=evidencia consistente, de buena calidad y orientada en el paciente; B=evidencia inconsistente o de limitada calidad; C=consensos, evidencia orientada a la enfermedad, práctica habitual, opinión de expertos o series de casos

Aunque se recomienda a menudo por parte de los médicos de atención primaria, los antitusígenos no deberían administrarse rutinariamente en la bronquitis aguda (*Smith SM et al, 2012b*). Los preparados antitusígenos pueden contener distintos tipos de principios activos y esto hace difícil poder conocer su efectividad real (*Morice A et al, 1998*). En los estudios efectuados en adultos los resultados sobre la eficacia de los antitusígenos no son concluyentes, a partir de los datos de seis ensayos clínicos con la inclusión de un total de 1526 pacientes. Sólo en un estudio se vio beneficio del tratamiento con dextrometorfano, pero la superioridad de este antitusígeno no se observó en otros dos estudios en los que éste se evaluó. No se sabe el efecto de la codeína porque no se ha realizado ningún ensayo clínico en la bronquitis aguda (*Smith SM et al, 2012b*).

Muchos médicos prescriben expectorantes por el posible papel que tienen en la eliminación de las secreciones de las vías aéreas. En algunos países se prescribe guaifenesina a dosis de 600 a 1200 mg como expectorante y es también el componente de muchos preparados antitusígenos *over-the-counter*. Dos ensayos clínicos con sólo 304 participantes compararon la guaifenesina con placebo y en uno de éstos se observó beneficio del tratamiento activo y en otro no (*Smith SM et al, 2012b*). Algunos autores piensan que como tanto los antitusígenos como los expectorantes y mucolíticos pueden ser útiles en pacientes con síntomas respiratorios por bronquitis crónica, es razonable presumir que puedan ser útiles también en la bronquitis aguda (*Braman SS, 2006*), pero ello está aún por demostrar.

También se han incluido en muchos preparados antitusígenos los antihistamínicos o las combinaciones de antihistamínico y descongestionantes (*Smith SM et al, 2012b*). Sin embargo, aunque la efectividad del tratamiento combinado de antihistamínicos y descongestionantes se ha evaluado en el resfriado común no hay evidencia sobre su efectividad en la bronquitis aguda.

El motivo por el cual se prescriben broncodilatadores en los pacientes con bronquitis aguda se basa en el hecho de que la tos es el síntoma principal en pacientes que tienen asma y estos fármacos demuestran resolver los síntomas de broncoespasmo (*Ellul-Micallef R, 1983*). Además, los pacientes pueden presentar un flujo aéreo alterado y pueden presentar hiperreactividad bronquial cuando se infectan con patógenos atípicos y virus que causan la bronquitis aguda (*Melbye H et al, 1994*). Los pocos ensayos aleatorios controlados con placebo que han examinado la efectividad de los β_2 -agonistas, administrados por vía oral o por vía inhalatoria, en la tos asociada a la bronquitis aguda han incluido un número reducido de pacientes, con resultados no claros (*Hueston WJ, 1994; Littenberg B et al, 1996; Melbye H et al, 1991*). En estos estudios, entre los pacientes sin enfermedad pulmonar subyacente, las puntuaciones de gravedad de tos y la probabilidad de tos persistente después de 7 días no difirieron significativamente entre los grupos de tratamiento activo y placebo. Sin embargo, en un ensayo clínico, un subgrupo de pacientes con evidencia de limitación del flujo aéreo presentaron puntuaciones significativamente menores para los síntomas el día 2 después del tratamiento con β_2 -agonistas (*Melbye H et al, 1991*). Una revisión de la *Cochrane Library*, con la inclusión de cinco ensayos con 418 adultos, mostró que incluso entre los pacientes con obstrucción de flujo aéreo, el potencial beneficio de los β_2 -agonistas no está claro y debe contrastarse su efectividad con los posibles efectos adversos del tratamiento (*Becker LA et al, 2011*). En los pacientes que presentan bronquitis aguda y broncoespasmo asociado, el tratamiento broncodilatador podría ser más eficaz. Los estudios han demostrado una ligera reducción en la duración de tos y una vuelta al trabajo más rápida cuando se administran β_2 -agonistas comparado con el placebo (*Hueston WJ et al, 1994*). En cuanto al tratamiento con corticoides, la evidencia demuestra que una terapia breve de tan sólo 7 días con corticoides inhalados u orales podría ser razonable para la tos molesta (*Wenzel RP et al, 2006*); es decir, para aquella tos persistente durante más de 20 días, pero no existen datos procedentes de ensayos clínicos que apoyen este enfoque.

Se han efectuado también estudios con plantas naturales. Los ensayos clínicos con equinácea no han mostrado resultados consistentes aunque algunos trabajos han observado algún resultado positivo, aunque de forma muy modesta (*Yale SH et al, 2004*). Se han publicado diversos trabajos con pelagornium, con resultados modestos también. En un ensayo clínico aleatorio los pacientes con bronquitis aguda volvieron al trabajo una media de 2 días antes que aquellos que tomaron placebo (*Matthys H et al, 2003*). Una revisión de la *Cochrane Library*, en la que se incluyeron 3 estudios con un total de 746 pacientes, se puso de manifiesto la alta heterogeneidad de los resultados obtenidos (*Timmer A et al, 2013*). Aunque otros estudios han demostrado resultados también beneficiosos con este remedio natural, está contraindicado actualmente por su elevado porcentaje de reacciones adversas, principalmente por hepatotoxicidad (*Tabali M et al, 2012*). Se han llevado a cabo también otros estudios con otras plantas, por ejemplo con hierbas chinas, pero una revisión publicada recientemente desaconseja su utilización en la bronquitis aguda (*Jiang L et al, 2012*). Otra revisión de la *Cochrane Library* evaluó la efectividad de la miel en el tratamiento de la bronquitis aguda en niños (*Oduwole O et al, 2012*). Los autores incluyeron dos ensayos clínicos aleatorios con 265 niños en los que se comparaba el efecto de la miel con dextrometorfano, difenhidramina y no tratamiento en el alivio sintomático de la tos (*Paul IM et al, 2007; Shadram MN et al, 2010*). La miel fue mejor que cualquiera de los otros tratamientos en reducir la frecuencia de la tos excepto cuando se comparó con el antitusígeno. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hubo algunos eventos adversos, como nerviosismo, insomnio e hiperreactividad en casi el 10% de los niños incluidos en estos estudios. Otros productos, mayoritariamente naturales o homeopáticos, han sido evaluados en ensayos clínicos para el alivio de la tos en el marco de una bronquitis aguda. Sin embargo, la evidencia disponible hasta ahora sobre el beneficio de alguno de estos productos es inconcluyente.

Las guías de práctica clínica tampoco recomiendan el uso rutinario de agentes antitusígenos ni de agentes orales o inhalados de broncodilatadores o expectorantes/mucolíticos (*Braman SS, 2006; Woodhead M et al, 2011*). Sin embargo, las guías hacen hincapié en la utilización de β_2 -agonistas en aquellos subgrupos de pacientes con obstrucción crónica del flujo aéreo cuando hay disnea o sibilancias al inicio de la enfermedad. Tampoco se recomiendan los agentes anticolinérgicos

inhalados. Estas directrices han sido criticadas debido a que muchas de las recomendaciones se basan más en la opinión de expertos que en la evidencia científica.

No se han efectuado ensayos clínicos aleatorios para conocer la efectividad de los analgésicos en los pacientes con bronquitis aguda. Sin embargo, tanto los analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se prescriben en la mayor parte de los casos en las infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente para el alivio de la fiebre, mialgias, cefalea y dolor torácico así como para otros síntomas como la tos (*Raherison C et al, 2003*). Estudios previos con voluntarios expuestos a rinovirus mostraron que los AINEs solos o en combinación con antihistamínicos redujeron la gravedad de los síntomas, incluyendo la tos (*Gwaltney JM Jr et al, 1997*). Sin embargo, no se han evaluado los efectos de estos fármacos (tanto utilizados de forma única o en combinación) en pacientes con una presentación natural de bronquitis aguda. Los AINE son fármacos utilizados de forma amplia para los pacientes con enfermedades del tracto respiratorio inferior, principalmente para aliviar la fiebre y el dolor torácico, pero también para otras quejas comunes como puede ser la tos. También son recomendados en las guías de práctica clínica, como en la guía de la *American College of Chest Physicians* (*Pratter MR, 2006*). Sin embargo, no se ha evaluado su efectividad para reducir la duración y la intensidad de la tos con ensayos clínicos aleatorios. Hasta la fecha no se han publicado estudios con potencia suficiente como para comparar la efectividad del tratamiento con AINE con antibióticos.

Por consiguiente, se plantea en esta tesis la realización de un ensayo clínico con el objetivo de determinar la efectividad del tratamiento con ibuprofeno y compararlo con la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico y un grupo de placebo en pacientes con bronquitis aguda no complicada y expectoración purulenta.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar el número de días con tos frecuente (definida por el diario de síntomas con puntuación 1 ó más) con los tres brazos de tratamiento (antiinflamatorio oral, antibiótico y placebo) tomados durante 10 días.

Objetivos secundarios

- Conocer la fiabilidad del diario de síntomas ABSS en versión española
- Evaluar la eficacia en la segunda visita (día 11-13): curación definida como la desaparición de los signos agudos y síntomas relacionados con la infección (retorno completo a la situación de estabilidad previa); mejoría: definida como la resolución no completa de los síntomas; y fracaso, con la disminución insuficiente de los signos y síntomas de infección que hacen necesario romper el ciego
- Valorar la rapidez de acción en la resolución de los síntomas de la bronquitis aguda en los tres brazos de tratamiento
- Valorar la relación existente entre concentración de proteína C reactiva (PCR) y resolución de los síntomas en cada uno de los brazos de tratamiento
- Valorar los efectos secundarios y reacciones adversas en los tres brazos de tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo del estudio fue publicado en la revista BMC Pulmonary Medicine (Anexo 1).

Diseño

Utilizamos un diseño de ensayo clínico aleatorio, prospectivo, controlado con placebo, de grupos paralelos. La medicación fue preparada por la Unidad de Farmacia del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, quienes prepararon botes con 33 comprimidos. Los pacientes fueron enmascarados en la asignación al tratamiento.

Entre los pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 70 años que se presentan en la consulta con una bronquitis aguda no complicada sin comorbilidad significativa asociada y que presentan expectoración purulenta, una pauta de 10 días de antiinflamatorio no esteroideo mostrará una eficacia clínica al menos similar, pero no inferior, que una pauta antibiótica estándar que se administra para una infección del tracto respiratorio, con una resolución de síntomas parecida, pero no inferior, principalmente para la tos persistente.

Sin embargo, pensamos que es importante un estudio con tres brazos de tratamiento, ya que es importante conocer la eficacia del tratamiento antiinflamatorio comparado con el tratamiento antibiótico pero también es fundamental conocer, como el tratamiento antibiótico es muchas veces similar al placebo en el tratamiento de la bronquitis aguda no complicada, si el tratamiento antiinflamatorio es más eficaz que el placebo en estos pacientes.

Emplazamiento

Se reclutaron a los participantes en nueve centros de atención primaria de Cataluña, desde octubre de 2009 a enero de 2012. Los centros participantes fueron los siguientes:

- Centro de Atención Primaria Valls Urbà
- Centro de Atención Primaria Jaume I, Tarragona
- Centro de Atención Primaria Bon Pastor, Barcelona
- Centro de Atención Primaria Gatassa, Mataró
- Centro de Atención Primaria La Marina, Barcelona

- Centro de Atención Primaria Passeig Maragall, Barcelona
- Centro de Atención Primaria Rocafonda-Palau, Mataró
- Centro de Atención Primaria Pineda de Mar
- Centro de Atención Primaria Tordera

Pacientes del estudio

Participaron en el estudio pacientes de 18 a 70 años sin comorbilidad respiratoria asociada ni inmunodepresión que acudían a los centros de salud con síntomas de una infección respiratoria de menos de una semana de duración con tos como síntoma predominante, con presencia de expectoración purulenta de menos de una semana de duración y al menos uno de los siguientes criterios de infección del tracto respiratorio inferior como disnea, sibilancias, disconfort torácico o dolor torácico, sin ninguna otra explicación alternativa como la presencia de una condensación neumónica.

Criterios de exclusión:

- Menores de 18 años y mayores de 70 años
- Signos radiológicos de neumonía
- Signos de infección grave: confusión, frecuencia respiratoria > 25 respiraciones por minuto o frecuencia cardíaca > 120 latidos por minuto
- Antecedentes de hemorragia digestiva o intolerancia al tratamiento antiinflamatorio
- Hipersensibilidad a los β -lactámicos o intolerancia al ácido clavulánico
- Intolerancia a la lactosa
- Embarazadas, lactancia y mujeres en edad fértil que no utilizaban medidas anticonceptivas
- Toma de antibióticos, antiinflamatorios y/o corticoides orales en las dos semanas previas
- Comorbilidad asociada significativa: asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmunosupresión o toma de fármacos inmunosupresores
- Situación de urgencia
- Institucionalización en una residencia
- Dificultad de acudir a las visitas programadas
- Sujetos incapaces de otorgar su consentimiento personalmente, y/o

- Todos aquellos individuos que rechazaron participar en el estudio

Criterios de retirada del estudio: Todos los participantes tuvieron el derecho de renunciar a seguir participando en cualquier momento del estudio. Además, el investigador pudo en todo momento interrumpir y retirar a un participante del estudio en cualquier momento si el investigador lo consideró necesario por cualquier razón, en las que se incluyó las siguientes:

- Inelegibilidad, surgida durante el estudio o de forma retrospectiva una vez completado el estudio
- Desviación significativa del protocolo
- Incumplimiento significativo de la medicación del estudio o por exigencias del estudio. Los pacientes estaban obligados a devolver los envases de medicación, en caso de no lo hicieran, se consideró que la adherencia fue insuficiente
- Presencia de un efecto adverso que requiriese la discontinuación de la medicación del estudio
- Progresión de la enfermedad que obligaba a discontinuar el tratamiento del estudio. En caso de deterioro clínico, se avisó a los participantes que abrieran el código de aleatorización e implementaran otro tratamiento antibiótico según criterios clínicos (preferentemente dosis altas de la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico)
- Retirada consentida
- Pérdida durante en el seguimiento

Las distintas razones de retirada se registraron en el cuaderno de recogida de datos. Si los participantes se retiraron por un efecto adverso, el investigador participante estuvo obligado a arreglar nuevas visitas de seguimiento con el paciente hasta que el efecto adverso se resolviera.

Tratamientos

Los pacientes fueron aleatorizados mediante números aleatorios simples a uno de los tres tratamientos siguientes: ibuprofeno 600 mg tres veces al día durante 10 días, asociación de amoxicilina y ácido clavulánico 500/125 mg tres veces al día durante 10 días, o placebo tres veces al día durante 10 días.

Se permitió al empleo de paracetamol en los casos de fiebre o dolor, como también de β -adrenérgicos de vida corta o anticolinérgicos en los casos de broncoespasmo y mucolíticos, antitusígenos y cualquier medicación que el paciente pudiera tomar para la enfermedad crónica y que fue iniciado un mes antes de la inclusión en el estudio excepto antibióticos inhalados, orales o parenterales, corticoides o fármacos antiinflamatorios. En los casos de deterioro clínico, el investigador médico evaluó la necesidad de hospitalización y en el caso de tratamiento ambulatorio, se aconsejó a los médicos la utilización de dosis altas de la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico.

Aleatorización. Los pacientes fueron asignados secuencialmente a medida que entraban en el estudio y se aleatorizaron en base al plan de aleatorización establecido en el estudio. Al tratarse de un estudio multicéntrico se realizó un procedimiento por bloques entre seis y quince para asignar a los pacientes en cada uno de los centros de salud. El fármaco se etiquetó con un número de estudio y un único número de identificación y fue asignado de forma consecutiva a los pacientes en un orden secuencial.

Enmascaramiento: El paciente no sabía qué fármaco se le estaba administrando. Sin embargo, como no se trataba de un estudio doble ciego, el investigador podía identificar el tratamiento administrado aunque los tres medicamentos se presentaron en tipos de cápsulas similares, tanto en lo que hacía referencia a tamaño (tamaño AA) como en color (blanco). Sin embargo, no se pudieron reencapsular todos los fármacos en el mismo tipo de cápsula, aunque éstas se introdujeron en envases de color negro, impidiendo de esta manera que el investigador pudiera reconocer qué tipo de tratamiento contenía y se sellaron antes de ser enviados a los centros de salud. Además, se avisó a los médicos participantes en el estudio que no abrieran el contenedor, con el fin de evitar que el médico pudiera reconocer de qué tipo de tratamiento se trataba. En caso de hacerlo, se dijo a los participantes que anotaran en el cuaderno de recogida de datos que lo habían hecho.

Se incluyeron un total de 33 cápsulas en cada uno de los envases (treinta cápsulas que debían tomar los pacientes + 3 cápsulas extra). Además, a pesar de que en este ensayo clínico la técnica de enmascaramiento fue un simple ciego el investigador que dio la medicación de estudio al paciente fue distinto del que llevó a cabo la evaluación del mismo.

Cronograma de visitas

En la visita inicial se realizó una historia clínica y una exploración física detallada, se preguntó por el color de la expectoración, descrito en la literatura médica (*Stockley RA et al, 1984*) y se efectuó una determinación de PCR en sangre capilar mediante el analizador QuikRead CRP® (Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia) (Anexo 2). Este test es rápido y fácil de hacer en atención primaria y lleva aproximadamente unos 3 minutos para tener el resultado desde que se pincha el dedo del paciente. Puede utilizar suero, plasma o sangre total y no se necesita de laboratorios especializados sino que se puede realizar en la misma consulta por parte del médico o de personal de enfermería (*Seamark DA et al, 2003*). Los estudios que han comparado esta prueba rápida con la determinación de PCR por parte de laboratorios clínicos muestran una muy buena correlación lo que demuestra consiguientemente una buena fiabilidad en sus resultados (*Esposito S et al, 2005*).

Se recomendó a los médicos a solicitar una radiografía de tórax en caso de sospechar una neumonía. En caso de confirmarse la neumonía, se excluía entonces del estudio. Además, se entregó a los pacientes un diario de síntomas y se explicó como rellenarlo (Tabla 5).

Se realizó una primera visita de seguimiento a los 2-4 días de la visita inicial. En esta visita se evaluó la presencia de eventos adversos y se realizó una evaluación clínica de los síntomas y signos y en caso de empeoramiento de los síntomas se consideró la derivación del paciente al hospital o la administración de un tratamiento antibiótico ambulatorio.

Se realizó una segunda visita de seguimiento en la visita final de tratamiento en el día 11-13, en el que se realizó una revisión de la adherencia al tratamiento de estudio, una evaluación clínica de los síntomas y signos del paciente y una valoración de presencia de efectos secundarios. Los pacientes que fueron clasificados de fracaso en esta visita efectuaron un manejo parecido que en la visita anterior, considerándose la derivación del paciente al hospital o la administración de un tratamiento antibiótico ambulatorio. Entre los pacientes clasificados como curación finalizaron el estudio en esta visita y en caso de persistir sintomatología, se realizaron una nueva visita de seguimiento en el día 30 de haber iniciado el estudio.

Tabla 5. Visitas en el estudio

	Visita 1 Día 0	Visita 2 Día 2-4	Visita 3 D. 11-13	Visita 4 Día 30
Historia clínica y exploración física	x			
Consentimiento informado	x			
Aleatorización	x			
Proteína C reactiva	x			
Radiografía de tórax	x*			
Entrega y explicación del diario de síntomas	x			
Evaluación de la evolución clínica		x	x	x
Valoración de eventos adversos		x	x	x
Valoración de adherencia al tratamiento			x	
Recogida del diario de síntomas				x**

*En caso de sospecharse neumonía

**En caso de persistir la sintomatología se administró un nuevo diario de síntomas, que el paciente tenía que devolver con la resolución de la sintomatología

El diario de síntomas evaluaba cinco ítems distintos (Anexo 3): gravedad de la enfermedad, tos diurna, tos nocturna, limitación de la actividad diario y sensación de fiebre. Cada uno de estos ítems se puntuaba en una escala de 0 a 4. Éste diario de síntomas se utilizó previamente en otros estudios (*Nduba VN et al, 2008*) y antes de iniciar el estudio se validó en un grupo de pacientes con bronquitis aguda en su versión al español, datos que se han publicado recientemente (*Moragas A et al, 2012*) (Anexo 4).

Se pidió a todos los participantes en este estudio que devolvieran las muestras de medicación no tomadas al investigador del estudio. En caso de no devolver la caja de medicación, el cumplimiento se documentó como insuficiente. La población por

intención de tratar (ITT) incluyó todos aquellos pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio y la población por protocolo (PP) la conformaron aquellos pacientes que no recibieron ni agentes antimicrobianos sistémicos ni fármacos antiinflamatorios orales que fueran distintos de la medicación del estudio en al menos tres días en caso de fracaso clínico o más del $\geq 80\%$ de la medicación del estudio en caso de curación, con evaluación adecuada de la adherencia y ausencia de violaciones mayores del protocolo. Los análisis tanto ITT como PP para la variable de resultado principal se llevaron a cabo para solo aquellos pacientes que devolvieron y rellenaron los diarios.

VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Variables de eficacia

La variable de resultado principal de este estudio fue el número de días con tos frecuente; es decir, el número de días desde la visita basal hasta el último día que el paciente anotó 1 o más en las casillas de tos diurna y tos nocturna (3 o más accesos de tos al día, Anexo 3) en el diario de síntomas.

Las variables de resultado secundarias fueron la eficacia del tratamiento en la visita final de tratamiento realizada en el día 11-13 y el tiempo de resolución del total de ítems del diario de síntomas. En relación con la eficacia se consideraron tres tipos de respuesta: curación, definida como la desaparición de los signos y síntomas agudos relacionados con la infección (retorno completo a la situación previa de estabilidad), mejoría, definida como la resolución no completa de los síntomas; y fracaso, definido como la reducción insuficiente de los signos y síntomas de la infección bronquial. En lo que hace referencia a la resolución del total de ítems se consideró como en la variable de resultado principal el número de días desde la visita basal hasta el último día en que el paciente anotara un 1 o más en cualquiera de los ítems del diario.

Se consideró el éxito clínico cuando hubo tanto curación como mejoría (*Chow AW et al, 1992*). Se registraron efectos adversos en todas las visitas de seguimiento realizadas y se clasificaron por intensidad en leve, moderada, grave y muy grave y se evaluó su relación con la medicación tomada. Además, analizamos la relación entre las concentraciones de PCR con la duración de la tos en toda la población.

Variables de seguridad

Se definió efecto adverso como cualquier evento clínico acaecido en algún participante de investigación clínica que tomó al menos una dosis del tratamiento de estudio y que no necesariamente tenía que tener una relación causal con este tratamiento (el medicamento del estudio). Un evento adverso, por lo tanto, podía ser cualquier signo desfavorable y no intencionado, síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de la medicación de estudio o procedimiento, ya sea o no relacionada con la medicación de estudio. Un evento adverso grave se definió como aquel efecto adverso que resultó en la muerte del paciente, que pusiera en peligro su vida, que hubiese requerido hospitalización o prolongación de la hospitalización existente o que hubiese resultado en una discapacidad persistente o significativa.

Variables del estudio (Anexo 5)

- Edad, sexo, presencia de tabaquismo, paquetes-año, presencia de diabetes, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica
- Tratamiento instaurado por el médico: mucolíticos o expectorantes, antihistamínicos, broncodilatadores, antitusígenos, analgésicos
- Color del esputo: amarillento o amarillento-verdoso
- Clínica del paciente: disnea, sibilantes a la auscultación, disconfort torácico, dolor torácico, fiebre (>38°C)
- Concentración de proteína C reactiva en sangre capilar. No todos los centros participantes efectuaron esta prueba rápida.
- Radiografía de tórax: se llevó a cabo en todas las sospechas de neumonía. Se consideró positivo si existió alguna complicación como una condensación pulmonar (en tal caso, se excluyó al paciente del estudio); o negativa
- Diario de síntomas
- Efectos secundarios y reacciones adversas que puedan surgir con las tres ramas de tratamiento, que se recogieron en las 3 visitas de seguimiento

Consideraciones éticas

Se obtuvo la aprobación del estudio por parte del *Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol* (ref: P07/15), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el EudraCT (ref: 2007-006727-12) (Anexo 6). Además, el estudio consiguió financiación gracias a una beca del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (Ministerio de Sanidad de España) (Anexo 7). Se inscribió el ensayo clínico en la base de ensayos clínicos del *Current Controlled Trials Limited*, con el número de referencia ISRCTN07852892.

Se pidió el consentimiento informado a todos los participantes en el estudio, respetando la autonomía de los sujetos en su decisión (Anexos 8 y 9). Para ello, el médico investigador procedió en todos los casos a leer delante del paciente la hoja de consentimiento informado para poder aclarar cualquier duda que surgiera durante su lectura. Se procedió al final a averiguar la comprensión del paciente de la información facilitada y en caso de aceptación se procedió a recoger la firma del paciente.

Cabe destacar que en este estudio no se solicitaron pruebas adicionales extrañas; sólo se pidió una radiografía de tórax para descartar un proceso neumónico en caso de sospecha, como se hubiese realizado en caso de no haber entrado el paciente en ningún estudio. En tres centros se efectuó la determinación de proteína C reactiva en la misma consulta para conocer la gravedad de la infección, prueba que se justifica totalmente en este estudio.

Se certifica desde el punto de vista ético que el objetivo del estudio es importante y relevante para la atención primaria, que la potencia del estudio se considera razonable, que se trata de un estudio original, que los riesgos en que pueden haber incurrido los participantes justifican que la investigación se haya llevado a cabo con un cociente beneficios/riesgo totalmente favorable, aseguramos con los criterios de inclusión y exclusión descritos la validez externa del estudio a la realidad de la atención primaria. En este estudio no han participado poblaciones vulnerables ni tampoco se han previsto compensaciones económicas a los pacientes por su participación. Los investigadores han tenido absoluta libertad para publicar los resultados de este estudio, independientemente de sus resultados.

Se ha garantizado en todo momento el anonimato y la confidencialidad de los datos, que el protocolo del estudio ha salvaguardado que en los resultados del estudio se hayan tenido en cuenta y se hayan registrado todos los participantes y sus resultados individuales, se haya protegido la intimidad de los participantes, hemos invitado a los pacientes de forma equitativa y consideramos que los posibles beneficios y cargas de la investigación se han repartido de forma equitativa entre todos los participantes. Para asegurar la calidad de los datos, el patrocinador del estudio llevó a cabo visitas regulares de monitorización en los distintos centros participantes en el estudio de acuerdo con *International Conference of Harmonization Good Clinical Practice*. Se evaluaron los datos para asegurar que cumplieran con el protocolo y exactitud en relación con los documentos originales. La monitora del estudio verificó que los datos del ensayo clínico se obtuvieran de acuerdo con el protocolo del estudio y con los requerimientos de las leyes locales. Además, instruyó a los investigadores para que rellenaran los cuadernos de forma más homogénea posible y que apuntara en la historia clínica todos los datos que fueran necesarios para autenticación y fiabilidad de los datos luego incorporados en el cuaderno de recogida de datos. La monitora revisó los datos de los cuadernos y aseguró que la calidad de la investigación fuera óptima en todos los centros participantes.

Por último, como que para poder evaluar la metodología de un ensayo clínico aleatorio a partir de su publicación, es preciso que se describan detalladamente, con exactitud y con transparencia, su diseño, ejecución, análisis y resultados, se ha añadido en el anexo 10 la guía CONSORT, acrónimo de *CONsolidated Standards Of Reporting Trials* en su última versión (Cobos-Carbó A et al, 2011).

Análisis estadístico

Cálculo del tamaño muestral

Aceptamos la hipótesis nula si el número de días con tos frecuente (definida en el diario de síntomas como el número de días hasta que el último día en que el paciente puntuó 1 o más en los ítems de tos diurna y tos nocturna) en el grupo de tratamiento antiinflamatorio era igual \pm dos días a la observada en los otros dos grupos de tratamiento (placebo y tratamiento antibiótico). En base a la bibliografía, la desviación

estándar de la duración de tos frecuente es de 5,5 días en pacientes con bronquitis crónica y esputo purulento (*Stott NC et al, 1976*). Para una α : 0,05 y una β : 0,2 y aceptando unas posibles pérdidas del 15%, calculamos que el tamaño de la muestra debía ser de 140 pacientes por grupos (420 pacientes en total).

Análisis en el estudio de fiabilidad del diario de síntomas

Se analizó la consistencia interna mediante el cálculo del coeficiente α de Cronbach, el cual toma valores entre 0 y 1, y que se utilizó para evaluar la homogeneidad de los distintos ítems del diario. Además, se analizó la estabilidad temporal con el análisis de fiabilidad test-retest de cada uno de los ítems anotados en el diario por el paciente y los registrados por el médico mediante llamada telefónica. Para su análisis se utilizó el coeficiente de correlación intraclase (CCI), con valores que oscila entre 0 en una situación de ausencia de concordancia entre mediciones y 1, en una situación de concordancia perfecta, y se calcularon los límites inferior y superior con intervalo de confianza del 95%.

Análisis principales de los resultados del ensayo clínico

Se efectuó análisis estadístico por ITT. Se presentan los resultados en porcentajes, medias (desviación estándar) o medias (rango intercuartil [RIC]). Además, se efectuó análisis bivalente, realizándose las comparaciones entre los grupos en las variables basales con las pruebas análisis de la variancia para las variables continuas y los tests de χ^2 para las variables categóricas (tests exactos de Fisher para las frecuencias observadas <5).

Para analizar el tiempo transcurrido hasta la curación de los distintos síntomas y para la variable de resultado principal (días transcurridos desde el inicio del cuadro hasta que el último día en que el paciente puntuó 1 o más en el diario de síntomas en las casillas de tos diurna y tos nocturna) se efectuó un análisis de supervivencia, con la utilización del método de Kaplan-Meier. La comparación entre las tres curvas de supervivencia se efectuó con el test log-rank. Se efectuaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para calcular la hazard ratio (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para la probabilidad de resolución de la tos, utilizando al grupo placebo como grupo de

referencia. Se fueron incluyendo las potenciales variables confusoras en modelos progresivos. Se confirmó la asunción de riesgos proporcionales mediante el análisis de los residuales de Schoenfeld (*Therneau TM et al, 1994*). Se hizo el mismo análisis con distintas categorías de PCR.

Todos los análisis se efectuaron con los programas estadísticos IBM SPSS Statistics v.19 (Chicago, Estados Unidos) y el programa R v. 2.10.1.

RESULTADOS

Estudio de fiabilidad del diario de síntomas

Previamente a la realización del ensayo clínico se realizó un estudio piloto en un centro de salud, en el que participaron pacientes diagnosticados de bronquitis aguda no complicada con expectoración purulenta a los que entregamos el diario de síntomas ABSS, explicando previamente cómo rellenarlo y recomendamos que lo completaran diariamente antes de acostarse. La versión española del ABSS derivó de la traducción y retrotraducción de la escala original en inglés. Antes de que el paciente nos entregara el diario lo llamábamos un día por teléfono y se pasaron las mismas preguntas sin que el paciente tuviera el diario a su alcance (prueba test-retest). El estudio fue aprobado por el *Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol*. Se reclutaron consecutivamente a 86 pacientes. La edad media fue de 52,4 (6,3) años, con un 54,7% de mujeres. La mayoría de llamadas telefónicas se realizó el tercer día (38 casos, 44,2%), con un rango que oscilaba entre los días 1 y 22. El análisis de consistencia interna presentó un α de Cronbach de 0,79 y ningún ítem incrementaba la α cuando se extrajo de la escala. En cuanto a la estabilidad temporal, en una escala cualitativa, los CCI para los cinco ítems resultaron ser superiores a 0,86 (Tabla 6).

Tabla 6. Resultados de las preguntas del diario de síntomas y fiabilidad

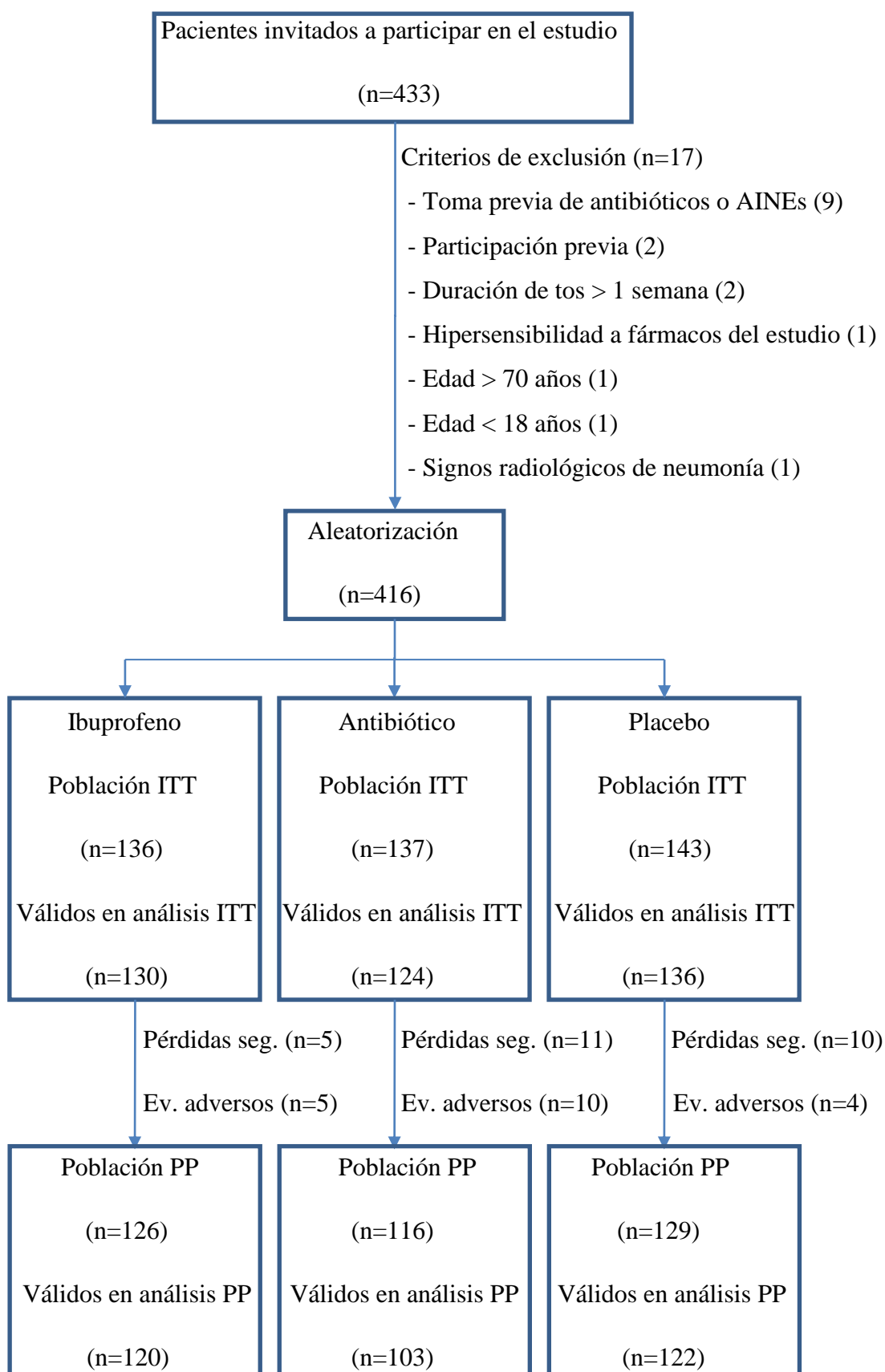
Ítem	n	Diario autocumpl Media (DE)	Preguntas hecha por teléfono. Media (DE)	CCI (IC 95%)
Gravedad de la enfermedad	86	2,3 (0,8)	2,2 (0,9)	0,86 (0,79-0,91)
Tos durante el día	86	3,2 (1,2)	3,1 (1,3)	0,91 (0,87-0,94)
Tos durante la noche	86	2,6 (1,4)	2,5 (1,4)	0,96 (0,94-0,97)
Limitación de la actividad diaria	86	1,9 (0,9)	1,7 (0,9)	0,91 (0,87-0,94)
Sensación de fiebre	86	1,5 (0,8)	1,5 (0,8)	0,95 (0,92-0,97)

n=número de casos; autocumpl=autocumplimentado; DE=desviación estándar;

CCI=coeficiente de correlación intraclase; IC=intervalo de confianza

Características de los participantes del ensayo clínico

Figura 2. Flujo de pacientes



Fueron incluidos en este estudio un total de 433 sujetos. Diecisiete pacientes no cumplían ninguno de los criterios de inclusión o presentaban alguno de los criterios de exclusión y fueron excluidos del estudio. El motivo más frecuente de exclusión fue la toma previa de fármacos antibióticos, antiinflamatorios o corticoides orales, representando más del 50% de las exclusiones. Tanto las causas de exclusión así como el flujo de pacientes del estudio se presentan en la figura 2.

Se aleatorizaron a un total de 416 pacientes (136 pacientes en el grupo de ibuprofeno, 137 en el grupo que tomó la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico y 143 pacientes a placebo), constituyendo la población ITT. Tal como puede observarse en la tabla 7, la media de edad de los participantes fue de 45,1 años (DE 14,3 años) y un total de 185 eran hombres (44,5%). Un total de 219 pacientes eran fumadores o exfumadores y en estos casos habían fumado una media de 21,2 años.

En cuanto a la patología concomitante, cabe destacar que 34 pacientes presentaban diabetes mellitus (8,2%), siendo significativamente mayor en el grupo asignado a la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico y menor en el grupo tratado con AINE ($p < 0,05$). La media de tos previa fue de 4 días así como lo fue la mediana de días con tos antes de la visita (de cuatro días), que fue igual para todos los grupos de tratamiento. En cuanto al tipo de expectoración conviene señalar que 224 pacientes presentaron una expectoración amarillento-verdosa (53,8%) mientras que 146 pacientes lo presentaban amarillenta (35,1%). En 312 pacientes se resalió con éxito una determinación de PCR en la visita inicial (75%). De todas estas determinaciones, 176 presentaron concentraciones menores de 8 mg/L (56,2%) y un total de 237 las concentraciones fueron menores de 20 mg/L (78%). La media aritmética de los niveles de PCR fue de 29,1 mg/L para la población total. Sin embargo, al no tratarse de una variable no distribuida normalmente se consideró la mediana y la amplitud intercuartil (AIC) en su descripción (Tabla 7).

Se realizaron 7 radiografías de tórax (1,6%), 5 en el grupo placebo y una más en cada uno de los otros dos grupos. En una de estas radiografías se constató una condensación pulmonar, por lo que se excluyó del estudio (Figura 2). Las características demográficas y clínicas demuestran que eran comparables entre los grupos, sin existir diferencias estadísticamente significativas (Tabla 7).

Tabla 7. Características basales de la población por intención de tratar

	IBU n=136	AMX n=137	PBO n=143
Edad (años), media (DE)	44,8 (14,5)	46,1 (14,7)	44,5 (13,7)
Hombres, n (%)	60 (44,1)	54 (39,4)	71 (49,7)
Estado de tabaquismo:			
- Actual, n (%)	50 (36,8)	55 (40,2)	53 (37,1)
- Exfumador, n (%)	20 (14,7)	21 (15,3)	20 (14,0)
- No fumador, n (%)	66 (48,5)	61 (44,5)	70 (49,0)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (3,7)	16 (11,7)	13 (9,1)
Insuficiencia cardíaca, n (%)	2 (1,5)	1 (0,7)	1 (0,7)
Cardiopatía isquémica, n (%)	2 (1,5)	1 (0,7)	3 (2,1)
Fármacos administrados:			
- Mucolíticos, n (%)	45 (33,1)	36 (26,3)	54 (37,8)
- Antihistamínicos, n (%)	6 (4,4)	6 (4,4)	9 (6,3)
- β_2 -agonistas, n (%)	28 (20,6)	20 (14,6)	26 (18,2)
- Antitusígenos, n (%)	33 (24,3)	29 (21,2)	39 (27,3)
- Analgésicos, n (%)	50 (36,8)	59 (43,1)	75 (52,4)
Días previos con tos, n (%)	4,1 (1,8)	4,0 (1,8)	3,8 (1,9)
Aumento de la disnea, n (%)	41 (30,1)	46 (33,6)	53 (37,1)
Sibilancias, n (%)	43 (31,6)	36 (26,3)	53 (37,1)
Disconfort torácico, n (%)	115 (84,6)	117 (85,4)	111 (77,6)
Temperatura >38°C, n (%) ^y	5 (3,7)	15 (10,9)	8 (5,6)

Radiografía de tórax solicitada	1 (0,7)	1 (0,7)	4 (2,8)*
Valor de PCR ^{γ**} :			
- <8 mg/L, n (%)	61 (60,4)	46 (45,5)	69 (62,7)
- 8 – 20 mg/L, n (%)	18 (17,8)	23 (22,8)	20 (18,2)
- 21 – 50 mg/L, n (%)	19 (18,8)	20 (19,8)	15 (13,6)
- >50 mg/L, n (%)	3 (3,0)	12 (11,9)	6 (5,5)
PCR, mediana (AIC) ^{***}	20 (13 – 35)	22 (16 – 48)	20 (13 – 32)

IBU=ibuprofeno; AMX=asociación de amoxicilina y ácido clavulánico; PBO=placebo;

DE=desviación estándar; PCR=proteína C reactiva; AIC=amplitud intercuartil

$\gamma < 0,05$

*En un paciente más se pidió radiografía de tórax pero al ser positiva para neumonía fue excluido del estudio

**Disponible en 312 pacientes

***Entre pacientes con concentraciones de PCR ≥ 8 mg/L

En 26 pacientes (6,2% de los pacientes aleatorizados) no se obtuvo ninguna información sobre la variable de resultado principal, por lo que no pudieron ser incluidos en el análisis de supervivencia. Estos 26 individuos se distribuyeron de forma similar entre los tres grupos de estudio (amoxicilina y ácido clavulánico: 13, 9,5%; ibuprofeno: 6; 4,4% y placebo: 7, 4,9%; $P=0,384$). Sus características fueron similares a aquellos pacientes con información de la evolución de la sintomatología (n: 390). Como se puede observar en la tabla 8, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en sexo, edad, síntomas y otras variables tomadas en la visita basal entre los dos grupos de pacientes. Los restantes 390 pacientes presentaron información sobre los síntomas contenidos en los diarios de síntomas (93,8%), constituyendo la población ITT válida para la variable de resultado principal. Un total de 26 pacientes se perdieron durante el seguimiento y otros 19 participantes dejaron de tomar los medicamentos del estudio debido a eventos adversos; siendo todos ellos excluidos de la población PP (Figura 2).

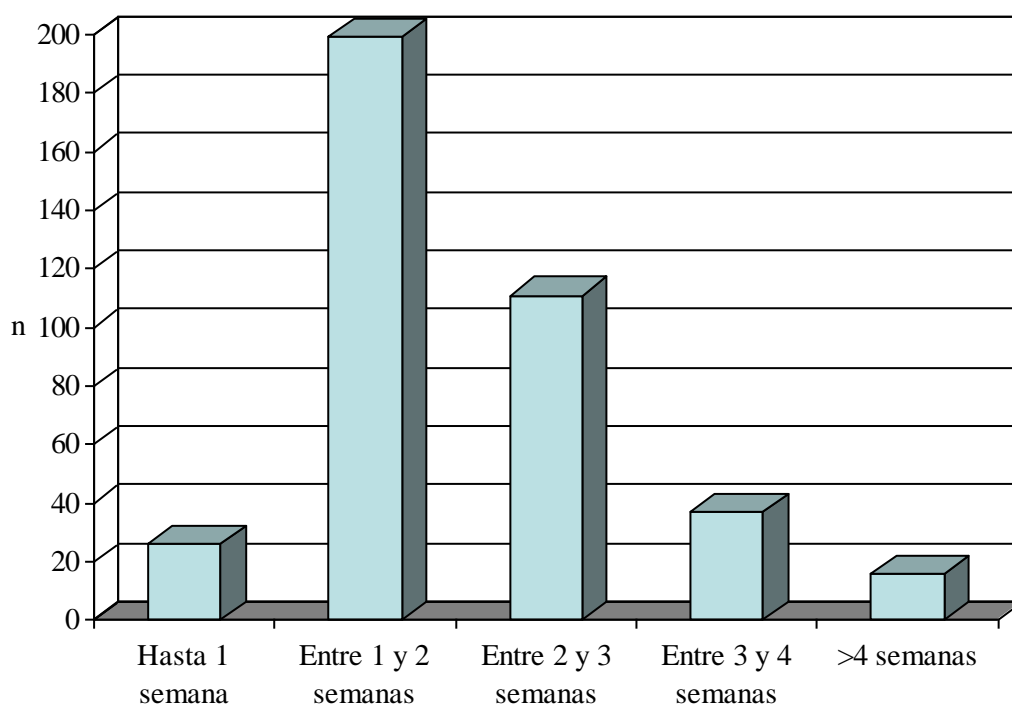
Tabla 8. Características basales de los pacientes que constituyeron la población ITT para la variable de resultado principal y aquellos que no devolvieron el diario de síntomas

	Población ITT válida para la variable de resultado principal (n=390)	Pacientes que no devolvieron el diario de síntomas (n=26)	<i>P</i>
Edad (años), mediana (DE)	45,4 (14)	40,6 (17)	0,098
Hombres, n (%)	172 (44,1)	13 (50,0)	0,558
Tabaquismo actual, n (%)	149 (38,2)	9 (34,6)	0,935
Diabetes mellitus, n (%)	34 (8,7)	0 (-)	0,152
Fármacos administrados:			
- Mucolíticos, n (%)	129 (33,1)	6 (23,1)	0,292
- β_2 -agonistas, n (%)	69 (17,7)	5 (19,2)	0,843
- Antitusígenos, n (%)	91 (23,3)	10 (30,5)	0,082
- Analgésicos, n (%)	169 (43,3)	15 (57,7)	0,153
Días previos con tos, n (%)	3.94 (1,8)	4.08 (1,7)	0,722
Aumento de la disnea, n (%)	128 (32,8)	12 (46,2)	0,164
Sibilancias, n (%)	111 (28,5)	3 (11,5)	0,070
Disconfort torácico, n (%)	322 (82,6)	21 (80,3)	0,816
Temperatura >38°C, n (%)	25 (6,4)	3 (11,5)	0,312
PCR \geq 8 mg/L, n (%)	129 (43,3)	7 (36,8)	0,454

ITT=intención de tratar; PCR=proteína C reactiva

De los 390 pacientes con información de la evolución de los síntomas mediante el diario de síntomas, 303 (78%) presentaron resolución de la tos durante el seguimiento (asociación de amoxicilina y ácido clavulánico: 94, ibuprofeno: 101 y placebo: 108), constituyendo observaciones completas o datos no censurados y los restantes 87 pacientes (asociación de amoxicilina y ácido clavulánico: 30, ibuprofeno: 29 y placebo: 28), completaron el periodo de seguimiento, bien porque no presentaron resolución de la tos (n: 4), o bien no hubo suficiente información en el diario para averiguar el día exacto en que se produjo la resolución de la variable de resultado principal (n: 83), pero todos estos pacientes fueron incluidos en el análisis de supervivencia ITT para la variable de resultado principal.

Figura 3. Número de pacientes con tos frecuente según duración desde el inicio de la sintomatología



La media de tos de los pacientes de toda la muestra fue de 14,6 días en total (DE: 6 días). La mediana desde el inicio de la tos hasta el último día en que los pacientes puntuaron 1 o más en las casillas de tos diurna y tos nocturna fue de 14 días. Tal como puede observarse en la figura 3, la mayoría de pacientes presentaron tos entre una y tres

semanas, con un total de 310 pacientes (79,5%). Un porcentaje reducido de sujetos presentaron tos durante un máximo de 7 días (7,4%) y un total de 51 pacientes (13,1%) presentaron tos más de tres semanas.

Resultados de la variable principal

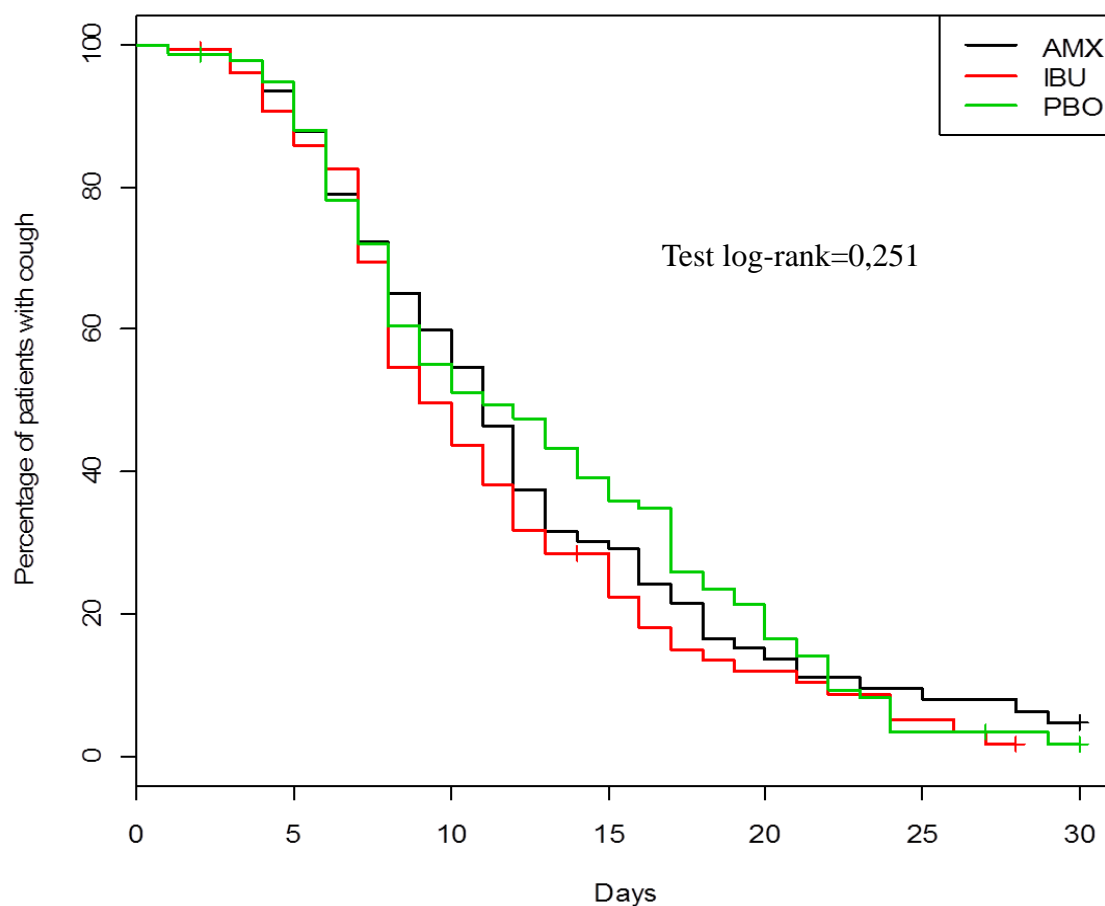
La figura 4 muestra el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier en el que se demuestra el tiempo con tos persistente desde que el paciente fue incluido en el estudio (por tanto, aquí no se refiere a la duración completa de tos sino que sólo hace referencia a los días con tos frecuente desde que el paciente fue visitado por el médico investigador). Puede comprobarse en este gráfico que las curvas de supervivencia son superponibles en los tres grupos hasta el día 7, a partir del cual empiezan a observarse diferencias entre los dos grupos de tratamiento comparado con el placebo, aunque el comportamiento fue ligeramente algo mejor para el grupo asignado al AINE que para el grupo de pacientes que tomó antibiótico.

La mediana de días hasta el último día en que los pacientes anotaron 1 o más en ambas casillas del diario de síntomas correspondiente a tos diurna y tos nocturna fue de 10 días en la población de ITT (IC 95%: 9 a 11 días). Los días con tos persistente fue ligeramente inferior entre los pacientes que recibieron tratamiento antiinflamatorio (9 días; IC 95% 8 a 10), en comparación con los pacientes que recibieron la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico (11 días; IC 95%: 10 a 12) o placebo (11 días; IC 95%: 8 a 14) (Tabla 9). A pesar de esta ligera diferencia a favor del grupo asignado al AINE, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de estudio (test log-rank=0,251).

Como análisis de sensibilidad se realizó un análisis de supervivencia adicional para los días hasta resolución de la tos incluyendo a los 416 pacientes aleatorizados (población ITT completa, incluyendo a los 26 individuos que no entregaron el diario). Se imputaron a estos 26 pacientes usando una imputación de datos múltiple. Este nuevo análisis con los datos imputados no mostró tampoco diferencias estadísticamente significativas en la mediana de días hasta resolución de tos entre los 3 brazos de tratamiento (mediana de amoxicilina y ácido clavulánico: 12 días; ibuprofeno: 9 días y placebo: 11 días; test log-rank=0,209). Como que estos 26 pacientes fueron similares a

los 390 que sí entregaron los diarios de síntomas y los resultados no se modificaron con la imputación, consideramos en esta tesis que el análisis ITT inicial es válido.

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de días con tos frecuente desde la visita basal hasta que el paciente puntuó 1 o más en las casillas de tos diurna y tos nocturna



Número de pacientes en riesgo

AMX	124	112	67	25	11	6	3
IBU	130	115	59	19	8	3	0
PBO	136	125	70	37	18	3	1

Tabla 9. Resumen de los resultados de eficacia clínica en los tres grupos de estudio en la población ITT (n=416)

	IBU	AMX	PBO	P
Variable de resultado primaria				
Días con tos desde la primera visita*. Días, mediana (IC 95%)	9 (8 – 10)	11 (10 – 12)	11 (8 – 14)	0,251
Variabes de resultado secundarias				
Éxito clínico en el día 11-13. Número/total de casos (%)	117/136 (86,0)	107/137 (78,1)	123/143 (86,0)	0,125
Tiempo de resolución de todos los ítems*. Días, mediana (IC 95%)	10 (8 – 12)	11 (10 – 12)	13 (10 – 16)	0,117

IBU=ibuprofeno; AMX=asociación de amoxicilina y ácido clavulánico; PBO=placebo;
 IC=intervalo de confianza

*Los análisis de ITT y PP se realizaron sólo con los 390 pacientes que devolvieron los diarios de síntoma

Ni la toma de la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico ni la toma de ibuprofeno aumentaron la probabilidad de resolución de la tos comparado con placebo (HR: 1,025; IC 95%: 0,777 a 1,353 y HR: 1,226; IC 95%: 0,933 a 1,611, respectivamente). Se calcularon otros dos modelos para investigar el cociente de riesgo para la probabilidad de resolución de tos ajustado por los factores de confusión potenciales: un modelo en el que se incluyó el grupo de tratamiento, PCR \geq 8 mg/L y temperatura $>$ 38°C como variables independientes en el modelo y otro modelo en base al grupo de tratamiento y la gravedad basal, definida como la presencia de \geq 2 de los siguientes criterios: PCR \geq 8 mg/L temperatura $>$ 38°C, edad \geq 55 años, fumador actual, disnea y sibilancias.

No se observaron diferencias en los dos modelos proporcionales de Cox ajustados (Tabla 10).

Tabla 10. Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para los días con tos frecuente incluyendo el modelo crudo, un modelo ajustado por temperatura >38°C y PCR ≥8 mg/L y un modelo ajustado por gravedad basal

	PBO	AMX	IBU
	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)
Modelo 1 (modelo crudo)	1 (Referencia)	1,025 (0,777 – 1,353)	1,226 (0,933 – 1,611)
Modelo 2 (ajustado por temperatura >38°C y PCR ≥8 mg/L)	1 (Referencia)	0,987 (0,725 – 1,343)	1,234 (0,912 – 1,670)
Modelo 3 (ajustado por gravedad basal*)	1 (Referencia)	0,969 (0,713 – 1,317)	1,220 (0,902 – 1,651)

AMX=amoxicilina y ácido clavulánico; IBU=ibuprofeno; PBO=placebo; HR=hazard ratio; IC=intervalo de confianza; PCR=proteína C-reactiva

*Presencia de dos o más de los siguientes criterios: PCR ≥8 mg/L, temperatura >38°C, edad ≥55 años, tabaquismo actual, disnea y/o sibilancias

Los resultados fueron similares pero no iguales para la población PP (Tabla 11), siendo la duración de la tos ligeramente menor con ibuprofeno, con una mediana de 9 días (IC 95%: 8 a 10), aún sin observar tampoco diferencias estadísticamente significativas. No obstante, sí que se observaron algunas diferencias con la población ITT que conviene señalar. Probablemente la diferencia más destacable fue que el éxito clínico fue superior en el grupo asignado a placebo, a diferencia de lo que se observó al considerarse la población ITT. También conviene destacar que para la variable de resultado principal, ibuprofeno se comportó mejor que placebo y éste mejor que la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico, aunque el intervalo de confianza para el grupo de placebo fue más grande que en el caso del tratamiento antibiótico.

Tabla 11. Resumen de los resultados de eficacia clínica en la población PP (n=371)

	IBU	AMX	PBO	P
Variable de resultado primaria				
Días con tos desde la primera visita*. Días, mediana (IC 95%)	9 (8 – 10)	11 (10 – 12)	10 (7 – 13)	0,291
Variabes de resultado secundarias				
Éxito clínico en el día 11-13. Número/total de casos (%)	116/126 (92,1)	106/116 (91,4)	122/129 (94,6)	0,593
Tiempo de resolución de todos los ítems*. Días, mediana (IC 95%)	10 (8 – 12)	11 (10 – 12)	13 (10 – 16)	0,137

IBU=ibuprofeno; AMX=asociación de amoxicilina y ácido clavulánico; PBO=placebo;
 IC=intervalo de confianza

*Los análisis de ITT y PP se realizaron sólo con los 345 pacientes que devolvieron los diarios de síntomas

Como se ha comentado anteriormente, un total de 390 pacientes completaron correctamente sus diarios de síntomas (93,8%) (Tabla 12). Puede observarse la duración en días (mediana y AIC) de cada uno de los síntomas recogidos en el diario de síntomas, según el grupo de tratamiento asignado.

La sensación de gravedad reportada por parte del paciente presentó una mediana de 7 días, siendo ligeramente inferior entre los pacientes asignados a ibuprofeno mientras que la limitación de la actividad diaria fue ligeramente superior para los pacientes que tomaron antibiótico y la sensación de fiebre, menor en el grupo placebo.

Resolución de todos los síntomas del diario y éxito clínico

La mediana de días referente a la presencia de algún ítem contenido en el diario desde la visita inicial fue de 11 días (IC 95%: 10 a 12). La duración de días con síntomas fue ligeramente menor entre los pacientes asignados a ibuprofeno (10 días; IC 95%: 8 a 12)

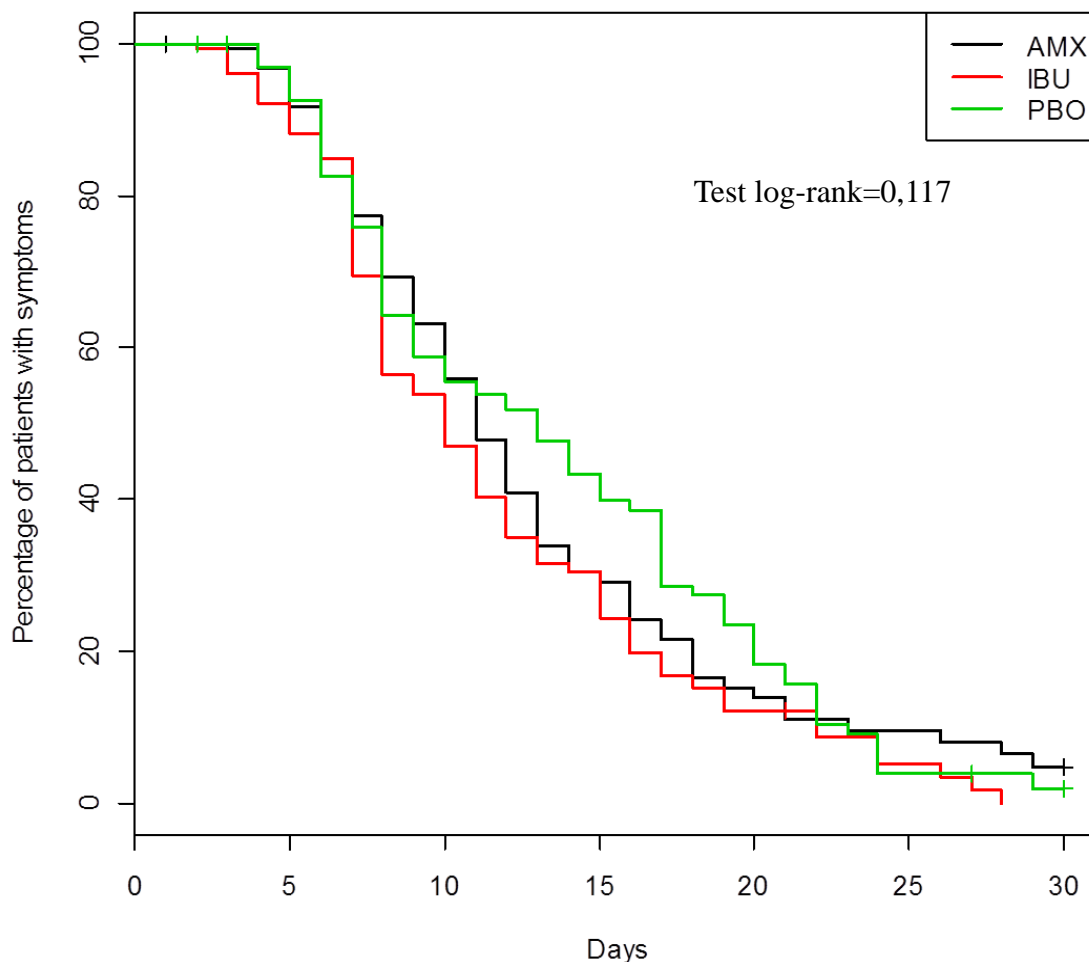
y fue mayor entre los que recibieron placebo (13 días; IC 95%: 10 a 16), aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas (test log-rank=0,117).

Tabla 12. Mediana de días hasta el último día en que los pacientes apuntaron 1 o más en los distintos ítems del diario de síntomas

Ítem		IBU (n=136)	AMX (n=137)	PBO (n=143)	P
Tos de día	Ítem recogido	130 (95,6)	124 (90,5)	136 (95,1)	0,174
	Días, mediana (AIC)	9 (8-11)	11 (9-12)	10 (9-14)	
Tos de noche	Ítem recogido	130 (95,6)	124 (90,5)	135 (94,4)	0,853
	Días, mediana (AIC)	8 (7-9)	8 (6-10)	8 (7-9)	
Sensación de gravedad	Ítem recogido	130 (95,6)	124 (90,5)	136 (95,1)	0,575
	Días, mediana (AIC)	6 (6-7)	7 (6-8)	7 (6-8)	
Limitación de la actividad diaria	Ítem recogido	130 (95,6)	124 (90,5)	136 (95,1)	0,294
	Días, mediana (AIC)	5 (4-7)	6 (6-7)	5 (4-6)	
Sensación de fiebre	Ítem recogido	130 (95,6)	123 (89,8)	136 (95,1)	0,070
	Días, mediana (AIC)	2 (1-3)	2 (1-4)	1 (1-2)	
Tos (diurna/nocturna)	Ítem recogido	130 (95,6)	124 (90,5)	136 (95,1)	0,251
	Días, mediana (AIC)	9 (8-11)	11 (10-12)	11 (9-14)	
Total de ítems	Ítem recogido	130 (95,6)	124 (90,5)	136 (95,1)	0,017
	Días, mediana (AIC)	10 (8-12)	11 (10-13)	13 (10-16)	

IBU=ibuprofeno; AMX=asociación de amoxicilina y ácido clavulánico; PBO=placebo;
 AIC=amplitud intercuartil

Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de días con algún síntoma en el diario de síntomas desde la visita basal hasta que el paciente puntuó 1 o más en alguno de los ítems del diario



Número de pacientes en riesgo

AMX	124	116	71	25	11	6	3
IBU	130	115	64	19	8	3	0
PBO	136	128	74	37	18	3	1

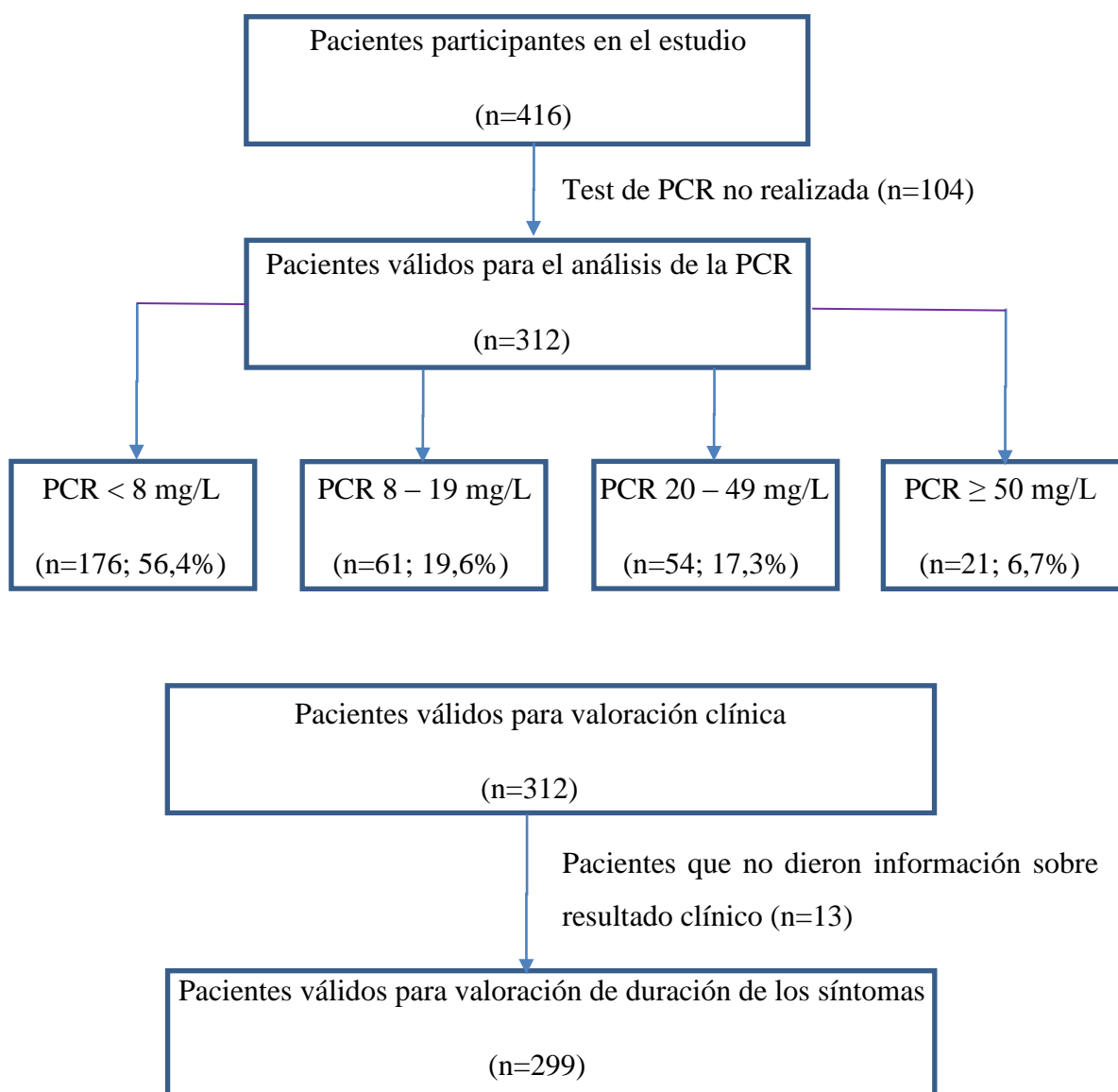
La figura 5 muestra el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier describiendo el tiempo en días desde la visita basal hasta el último día en que el paciente anotó 1 o más en todas las casillas.

El éxito clínico en la visita que se realizó en el día 11-13 fue también similar en los tres grupos de estudio, siendo ligeramente mayor entre los pacientes que recibieron AINE (Tabla 9).

Relación existente entre concentración de PCR y resolución de los síntomas

Se realizó la prueba rápida de PCR en 312 pacientes. En la figura 6 se describe el flujo de pacientes con el test de la PCR.

Figura 6. Flujo de pacientes con prueba de PCR



Un total de 176 pacientes (56,4%) presentaban valores de PCR por debajo de 8 mg/L, 61 (19,6%) presentaban concentraciones entre y 19, 54 (17,3%) casos presentaron una PCR entre 20 y 49 mg/L y 21 pacientes (6,7%) tuvieron un valor de 50 mg/L o superior. Como el número de pacientes con mayores concentraciones fue bajo, en esta tesis he considerado sumar las dos categorías más altas en una sola categoría para los análisis de los resultados con la PCR.

Las características demográficas y clínicas de la población analizada fueron similares entre los distintos grupos de PCR, excepto para las variables de color de esputo y temperatura corporal, observándose concentraciones de PCR más elevadas entre los presentaban una expectoración verdosa y entre aquellos que tenían fiebre (Tabla 13).

Tabla 13. Características basales de la población analizada según concentraciones de PCR

Características basales	PCR <8 mg/L (n=176)	PCR 8 – 19 mg/L (n=61)	PCR ≥20 mg/L (n=75)	Total (n=312)
Edad (años), media (DE)	44,4 (14,6)	47,7 (14,8)	45,2 (13,8)	45,2 (14,5)
Hombres, n (%)	68 (38,6)	33 (54,1)	35 (46,7)	136 (43,6)
Días con tos antes de la visita inicial, n (%)	3,9 (2,0)	3,6 (1,7)	3,9 (1,8)	3,9 (1,9)
Estado de tabaquismo:				
- Actual, n (%)	65 (36,9)	23 (37,7)	24 (32,0)	112 (35,9)
- Exfumador, n (%)	20 (11,4)	11 (18,0)	17 (22,7)	48 (15,4)
- No fumador, n (%)	91 (51,7)	27 (44,3)	34 (45,3)	152 (48,7)
Comorbilidades:				

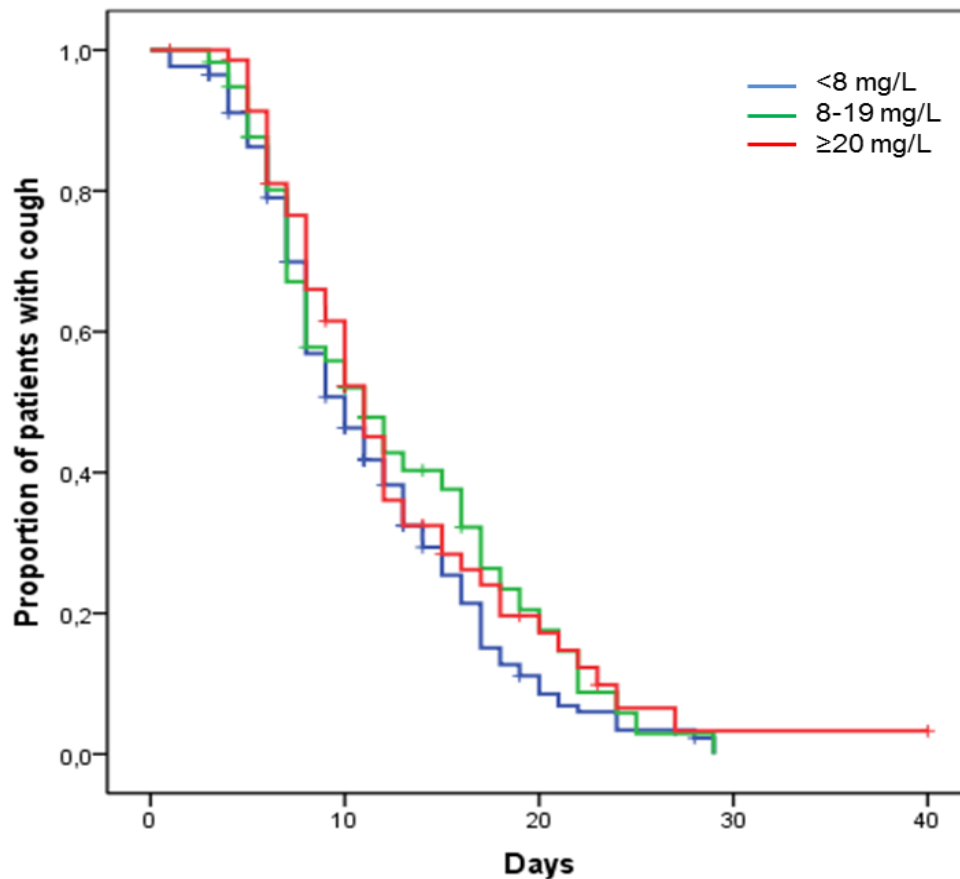
- Diabetes mellitus, n (%)	12 (6,8)	7 (11,5)	8 (10,7)	27 (8,7)
- Cardiopatía isquémica, n (%)	1 (0,6)	3 (4,9)	1 (1,3)	5 (1,6)
- Insuficiencia cardiaca, n (%)	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (-)	2 (0,6)
Aumento de la disnea, n (%)	65 (36,9)	18 (29,5)	27 (36,0)	110 (35,3)
Sibilancias, n (%)	38 (21,6)	16 (26,2)	25 (33,3)	79 (25,3)
Color del esputo ^γ :				
- Amarillo, n (%)	93 (52,8)	31 (50,8)	22 (29,3)	146 (46,8)
- Amarillento-verdoso, n (%)	83 (47,2)	30 (49,2)	53 (70,7)	166 (53,2)
Grupo de tratamiento:				
- AMX, n (%)	61 (34,7)	18 (29,5)	22 (29,3)	101 (32,4)
- IBU, n (%)	46 (26,1)	23 (37,7)	32 (42,7)	101 (32,4)
- PBO, n (%)	69 (39,2)	20 (32,8)	21 (28,0)	110 (35,3)
Disconfort torácico, n (%)	147 (83,5)	48 (78,7)	60 (80,0)	255 (81,7)
Temperatura >38°C, n (%) ^γ	4 (2,3)	1 (1,6)	15 (20,0)	20 (6,4)

PCR=proteína C-reactiva; DE=desviación estándar; IBU=ibuprofeno; AMX=asociación de amoxicilina y ácido clavulánico; PBO=placebo

$\gamma < 0,05$

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de PCR y la duración de tos frecuente. Los pacientes con concentraciones de PCR por debajo de 8 mg/L presentaron una muy ligera menor duración de tos frecuente (mediana de 10 días, IC 95%: 8 a 12 días) comparado con los pacientes que presentaron concentraciones de PCR de entre 8 y 19 mg/L (11 días; IC 95%: 8 a 14) y aquellos con concentraciones de PCR de 20 o más mg/L (11 días; IC 95%: 10 a 12) (test log-rank=0,337) (Figura 7 y tabla 14).

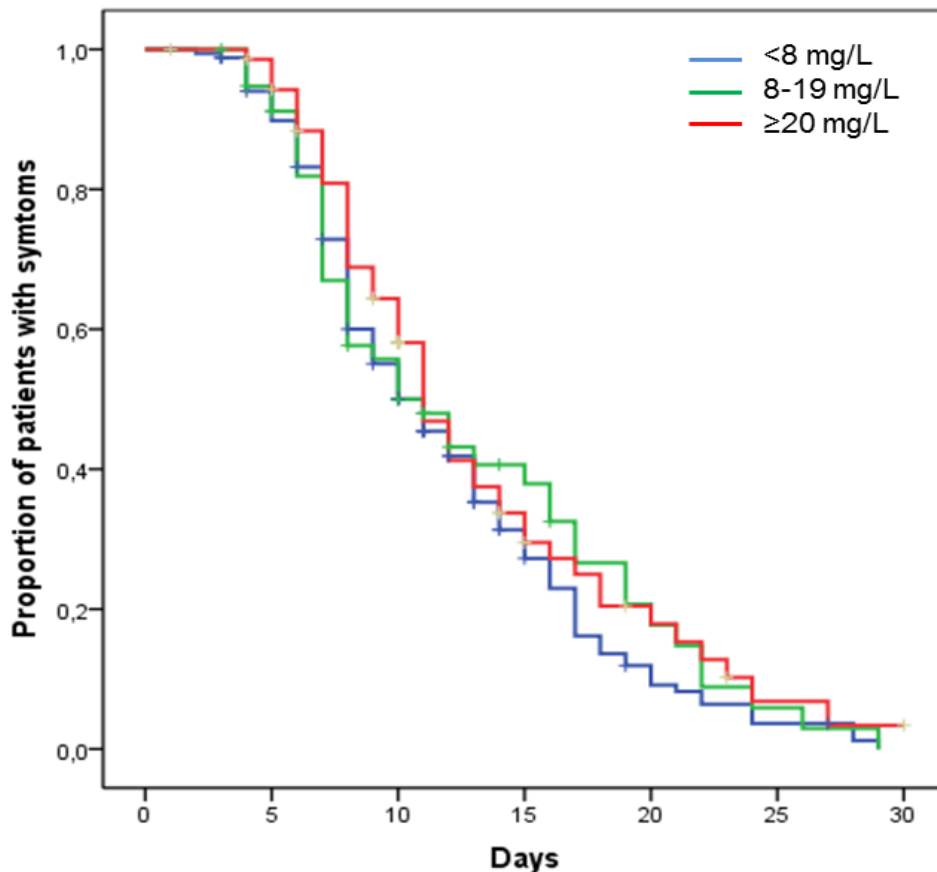
Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier de días con tos frecuente desde la visita basal hasta el último día en que el paciente puntuó 1 o más en las casillas de tos diurna y tos nocturna según niveles de proteína C reactiva



Con relación al análisis de los días con cualquier síntoma, la duración mediana de días hasta que desaparecieron los síntomas tampoco fue significativa entre las tres categorías de concentraciones de PCR (test log-rank=0.397). Tal como puede observarse en la figura 8, las tres curvas se comportaron de forma parecida a la distribución observada en la figura 7.

De los 176 pacientes con concentraciones de PCR por debajo de 8 mg/L, 157 presentaron éxito clínico en el día 11-13 (89,2%), siendo ligeramente, pero no estadísticamente significativo, mayor que entre los pacientes con niveles intermedios (80,3%) y aquellos con niveles más altos (84%; $P=0,161$) (Tabla 14).

Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier de días con algún síntoma en el diario de síntomas desde la visita basal hasta el último día en que el paciente puntuó 1 o más en alguno de los ítems del diario según niveles de proteína C reactiva



Ni el grupo de pacientes con concentraciones de PCR entre 8 y 19 mg/L ni aquellos con los valores más elevados de este biomarcador presentaron una menor duración de tos frecuente comparado con aquellos pacientes con concentraciones de PCR por debajo de 8 mg/L (HR: 0,844; IC 95%: 0,604 a 1,18 y HR: 0,828; IC 95%: 0,607 a 1,128, respectivamente).

Se calcularon otros dos modelos para investigar el cociente de riesgo para la probabilidad de resolución de tos ajustado por los factores de confusión potenciales. En el primero de estos modelos se incluyeron el grupo de tratamiento, temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ y esputo amarillento-verdoso como variables independientes en el modelo. Se añadieron estas variables en este modelo por haberse observado diferencias estadísticamente significativas de estas variables en los distintos subgrupos de pacientes con

concentraciones de PCR, ya que el esputo amarillento-verdoso fue más frecuente en el grupo de PCR ≥ 20 mg/L, así como en este grupo también se observaron más pacientes con fiebre (Tabla 13).

Tabla 14. Resultados de eficacia clínica según concentraciones de PCR. Valores en medianas (IC 95%) salvo especificación

Resultado	PCR <8 mg/L (n=176)	PCR 8 – 19 mg/L (n=61)	PCR ≥ 20 mg/L (n=75)	Total (n=312)	P
Días con tos desde la visita inicial*	10 (8 – 12)	11 (8 – 14)	11 (10 – 12)	10 (9 – 11)	0,337
Días con cualquier síntoma*	11 (9 – 13)	10 (7 – 13)	11 (10 – 12)	11 (10 – 12)	0,397
Número (%) con éxito clínico en el día 11-13	157 (89,2)	49 (80,3)	63 (84,0)	269 (86,2)	0,161
Número (%) con fracaso:	19 (10,8)	12 (19,7)	12 (16,0)	43 (13,8)	0,885
- No presentado	7 (36,8)	5 (41,7)	4 (33,3)	16 (37,2)	
- Empeoramiento	5 (26,3)	3 (25,0)	5 (41,7)	13 (30,2)	
- Eventos adversos	7 (36,8)	4 (33,3)	3 (25,0)	14 (32,6)	

PCR=proteína C-reactiva

*Estos análisis se efectuaron con los 299 pacientes que devolvieron los diarios

En el otro modelo se incluyeron el grupo de tratamiento y la gravedad basal, definida como la presencia de ≥ 2 de los siguientes criterios: temperatura $>38^{\circ}\text{C}$, edad ≥ 55 años, tabaquismo actual, disnea, sibilancias y/o esputo amarillento-verdoso. Tal como puede observarse en la tabla 15, no se observaron diferencias en los dos modelos ajustados proporcionales de Cox.

Tabla 15. Modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox para los días con tos frecuente, con el grupo de PCR <8 mg/L como referencia

Resultado	HR (IC 95%)		
	PCR <8 mg/L (n=176)	PCR 8 – 19 mg/L (n=61)	PCR ≥20 mg/L (n=75)
Modelo 1 (modelo crudo)	1 (Referencia)	0,844 (0,604 – 1,180)	0,828 (0,607 – 1,128)
Modelo 2 (ajustado por tratamiento, temperatura >38°C y esputo amarillento-verdoso)	1 (Referencia)	0,856 (0,611 – 1,200)	0,821 (0,581 – 1,133)
Modelo 3 (ajustado por tratamiento y gravedad basal)	1 (Referencia)	0,853 (0,610 – 1,193)	0,819 (0,592 – 1,133)

HR=hazard ratio; IC=intervalo de confianza; PCR=proteína C-reactiva

*Presencia de dos o más de los siguientes criterios: temperatura >38°C, edad ≥55 años, tabaquismo actual, disnea, sibilancias y/o esputo amarillento-verdoso

Eventos adversos

Un total de 416 pacientes fueron válidos para el análisis de eventos adversos. De éstos, 51 presentaron estos acontecimientos adversos (12,3%). El número total de eventos adversos fue de 63, ya que 41 sólo presentaron un evento adverso mientras que ocho presentaron dos y dos pacientes más, un total de 3 eventos adversos (Tabla 16). Por tratamientos de estudio, el número de eventos fue mayor en el grupo asignado a la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico, con 28 pacientes (20,4% de los pacientes), con un total de 34 casos. Este porcentaje fue mayor que en el grupo de ibuprofeno (12 pacientes, 16 casos) y de placebo (11 pacientes, 13 casos; $P<0,001$). Sin embargo, no todos los eventos adversos fueron relacionados con el tratamiento de

estudio puesto que hasta en 29 casos la probabilidad fue improbable o no relacionada con el tratamiento asignado.

Un total de 27 pacientes presentaron un total de 34 eventos adversos que estuvieron al menos posiblemente relacionados con el medicamento, de los cuales 27 correspondieron a eventos adversos gastrointestinales, 2 fueron sospechosos de reacciones alérgicas y cinco correspondieron a otras razones (Tabla 17). Entre los pacientes asignados a la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico, 16 presentaron un evento adverso (11,7%), mayor que el grupo asignado a ibuprofeno (7 casos [5,1%] y el grupo placebo (4 casos [2,8%]; $P=0,008$).

La mayor parte de eventos adversos fueron de tipo gastrointestinal, de forma que de las 20 reacciones reportadas en el grupo de antibiótico, 17 presentaron esta etiología y en menor medida, fue también el tipo de reacciones adversas más frecuentemente observadas en los otros dos grupos de tratamiento, por lo que no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de reacciones adversas observadas entre los distintos grupos.

Tabla 16. Efectos adversos totales reportados según tratamiento

	IBU n=136	AMX n=137	PBO n=143	<i>P</i>
Pacientes con efectos adversos, n (%)	12 (8,8)	28 (20,4)	11 (7,7)	0,001
Número de eventos adversos por paciente:				0,202
- Uno, n (%)	8 (66,7)	23 (82,1)	10 (90,9)	
- Dos, n (%)	4 (33,0)	4 (14,3)	0 (-)	
- Tres, n (%)	0 (-)	1 (3,6)	1 (9,1)	
Número total de eventos adversos	16	34	13	
Tipo de evento adverso:				0,104
- Abdominalgia	5 (31,3)	7 (20,6)	3 (23,1)	

- Diarreas	2 (12,5)	10 (29,4)	0 (-)
- Náuseas y/o vómitos	3 (18,8)	7 (20,6)	0 (-)
- Urticaria	0 (-)	2 (5,8)	1 (7,7)
- Cefalea	0 (-)	1 (2,9)	0 (-)
- Otros	6 (37,6)	7 (20,6)	9 (69,2)
Grado de relación:			0,197
- No relacionado	4 (25,0)	8 (23,5)	8 (61,5)
- Improbable	3 (18,8)	6 (17,6)	0 (-)
- Probable	9 (56,3)	19 (55,9)	5 (38,5)
- Definitiva	0 (-)	1 (2,9)	0 (-)
Intensidad:			0,737
- Leve	13 (81,3)	23 (67,6)	10 (76,9)
- Moderada	3 (18,8)	10 (29,4)	3 (23,1)
- Grave	0 (-)	1 (2,9)	0 (-)

IBU=ibuprofeno; AMX=asociación de amoxicilina y ácido clavulánico; PBO=placebo

La mayoría de las reacciones adversas observadas fueron leves, con un total de 21 (61,8%), seguidas de las reacciones de intensidad moderada, con un total de 12 reacciones adversas (35,3%). Una de las reacciones adversas correspondió a una hemorragia digestiva que requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

No se observaron tampoco diferencias estadísticamente significativas en la intensidad de las reacciones adversas que acontecieron entre los distintos grupos de tratamiento del estudio.

Tabla 17. Eventos adversos reportados con relación probable o definitiva según tratamiento

	IBU n=136	AMX n=137	PBO n=143	P
Pacientes con efectos adversos, n (%)	7 (5,1)	16 (11,7)	4 (2,8)	0,008
Número de eventos adversos por paciente:				0,800
- Uno, n (%)	5 (71,4)	13 (81,2)	3 (75,0)	
- Dos, n (%)	2 (28,6)	2 (12,5)	1 (25,0)	
- Tres, n (%)	0 (-)	1 (6,3)	0 (-)	
Número total de eventos adversos	9	20	5	
Tipo de evento adverso:				0,415
- Abdominalgia	5 (55,6)	7 (35,0)	2 (40,0)	
- Diarreas	1 (11,1)	6 (30,0)	0 (-)	
- Náuseas	2 (22,2)	3 (15,0)	0 (-)	
- Urticaria	0 (-)	1 (5,0)	1 (20,0)	
- Vómitos	0 (-)	1 (5,0)	0 (-)	
- Otros	1 (11,1)	2 (10,0)	2 (40,0)	
Intensidad:				0,721
- Leve	7 (77,8)	11 (55,0)	3 (60,0)	
- Moderada	2 (22,2)	8 (40,0)	2 (40,0)	
- Grave	0 (-)	1 (5,0)	0 (-)	

IBU=ibuprofeno; AMX=asociación de amoxicilina y ácido clavulánico; PBO=placebo

DISCUSIÓN

Resumen de los hallazgos principales

No se observaron diferencias en número de días con tos frecuente entre los pacientes diagnosticados de bronquitis aguda no complicada con esputo purulento tratados con ibuprofeno, asociación de amoxicilina y ácido clavulánico o placebo, aunque los AINE presentaron, de forma marginal, los mejores resultados para aliviar la tos utilizando el diario de síntomas. El ensayo clínico fue diseñado para tener una óptima potencia en el mejor de los casos y es la primera vez en el que se pueden dirimir conclusiones sobre el efecto de los AINE en pacientes con bronquitis aguda. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, la diferencia de dos días en la duración de la tos obtenida con los AINE comparado con el tratamiento antimicrobiano y el placebo, podría ser clínicamente relevante.

Fortalezas y debilidades del estudio

Este estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, este estudio fue un ensayo clínico simple ciego. El estudio fue parcialmente financiado por el Ministerio de Salud con una beca del FIS y debido al bajo presupuesto que obtuvo, el servicio de farmacia del hospital no pudo reencapsular el medicamento en cápsulas iguales. Los pacientes fueron ciegos a la medicación, pero los médicos participantes en el estudio podían reconocer qué medicamento fue incluido en la caja de medicamento en caso que fuera abierto. A pesar de ello, estas cajas fueron selladas correctamente cuando los médicos entregaban el medicamento al paciente y no debe pensarse que alguno de los investigadores de este estudio pudiera abrir el envase antes de dárselo al paciente para comprobar qué tipo de medicación se le estaba entregando. La mayoría de médicos que han colaborado en este estudio han participado en otros ensayos clínicos y conocen, por tanto, esta metodología de trabajo y no pensamos que el hecho de haber sido simple ciego haya influido en los resultados obtenidos. Además, el hecho de que no se observaran diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento hace que este sesgo fuera muy improbable en esta tesis. Tampoco no hay ningún interés comercial, científico ni ningún otro tipo de interés en beneficiar a alguno de los tratamientos sobre los otros.

En segundo lugar, el porcentaje de abandonos fue alto en nuestro estudio, ya que aproximadamente el 10% de los pacientes no llegó a completar el estudio porque no acudieron a las visitas de seguimiento obligadas en este estudio, o bien, presentaron eventos adversos que obligaron a los pacientes a renunciar a tomar los medicamentos del estudio. El resultado principal se basó en información recogida de los diarios de los síntomas y a pesar de que estos diarios sólo contenían cinco ítems siempre hay un porcentaje de pacientes que encuentra difícil rellenarlos correctamente. Debido a la sencillez del diario hay que pensar que esto facilitó porqué pudimos disponer de la información de 390 diarios, un tamaño muestral importante. El estudio de fiabilidad del diario realizado antes del ensayo clínico reflejó que el diario ABSS podía utilizarse perfectamente en su versión española, ya que en el análisis de estabilidad temporal, en una escala cualitativa, los CCI para los cinco ítems resultaron ser buenos (para la gravedad de la enfermedad) o muy buenos (para el resto de preguntas), ya que en este último grupo, los CCI fueron superiores al 90% (*Fleiss JL, 1986*) y en todos los casos, superiores al 75% (*Streiner DL et al, 1989*). La homogeneidad o consistencia interna de la escala puede considerarse buena, siendo el alfa de Cronbach de casi 0,8, observándose que todos los ítems contribuyeron a mejorar este coeficiente. De todas formas, quedaría por realizar un estudio de validación del diario y estudiar si este instrumento sirve para discriminar individuos con distinta gravedad, aunque en esta patología no existe un patrón de referencia aceptado con el cual comparar las respuestas del diario. De todas formas, este estudio piloto realizado antes del ensayo clínico mostró claramente que la utilización de la versión española del diario de síntomas ABSS en la bronquitis aguda era fiable.

Otra limitación de este estudio clínico es que no podemos afirmar de forma definitiva que se incluyera alguna neumonía en el estudio ya que no se realizaron radiografías de forma sistemática a todos los pacientes y, por tanto, no podemos afirmar que no se incluyeran infecciones neumónicas en este estudio. De todas formas, como no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos, es improbable que se incluyeran neumonías en esta tesis. Aunque la mayoría de los pacientes diagnosticados de bronquitis aguda no tenían una radiografía de tórax, previamente se excluyeron los pacientes con anomalías radiográficas, que en este caso fue sólo una.

Otra limitación de este estudio clínico es la calidad de la variable de resultado principal. Marcadores objetivos de la tos, como la prueba de la capsaicina, no están disponibles en las consultas de atención primaria. La variable de resultado principal utilizada en este estudio, la puntuación de las casillas de tos diurna y nocturna, es subjetiva. Sin embargo, se han validado las puntuaciones de tos con grabadores de micrófono y medidores de nivel de presión de sonido digital para frecuencia e intensidad de la tos (*Freestone C et al, 1997*).

Otra limitación que hay que reseñar en este estudio es que no tuvimos en cuenta la consistencia de esputo. El color de esputo se determinó, como es común en la práctica habitual de la consulta de atención primaria, pidiendo al paciente por sus características y color, en lugar de confirmar el color mediante cartas o cartulinas colorimétricas, como se hace en algunos trabajos a nivel especializado. En atención primaria no se realizan estudios con estas cartulinas, por lo que decidimos no utilizarlos en esta tesis. De la misma forma, tampoco supervisamos los cambios del color de esputo con el tiempo, ya que nuestro objetivo era reclutar pacientes con bronquitis aguda y expectoración purulenta en el momento de la inclusión del estudio.

Una limitación del estudio es que no contemplamos la inclusión de pacientes mayores. Este aspecto es importante porque existe evidencia de que los pacientes mayores pueden obtener beneficio del tratamiento antibiótico (*Verheij TJM et al, 1994*). Esto se observó en un estudio retrospectivo realizado en el Reino Unido con más de 3 millones de episodios de infecciones del tracto respiratorio inferior. Petersen et al observaron que sólo había que tratar 39 episodios de bronquitis aguda en pacientes mayores con antibióticos para evitar un episodio de neumonía (*Petersen I et al, 2007*). Por tanto, desde un punto de vista ético, no fue aceptable tener en cuenta un grupo placebo en mayores de 70 años. No obstante, un estudio reciente mostro, sin embargo, que el beneficio del tratamiento antibiótico en pacientes mayores de 60 años puede ser menor que el que se obtiene en pacientes adultos con infección del tracto respiratorio inferior (*Little P et al, 2013*).

Entre las fortalezas del estudio debemos tener en cuenta que este ensayo clínico ha sido un estudio pragmático. No hemos realizado pruebas adicionales en este trabajo; sólo contemplamos la realización de una prueba rápida de PCR que está totalmente justificado, aunque no todos los centros de salud participantes tuvieron acceso a esta

prueba rápida; aun así, se pudo conseguir tener una determinación de PCR en el 75% de los pacientes incluidos en esta tesis. También planteamos la necesidad de solicitar radiografías de tórax en caso de sospecha de proceso neumónico, totalmente justificado en esta tesis. Por tanto, una fortaleza de esta tesis es la aplicabilidad de los resultados a la práctica cotidiana de la atención primaria. Otra fortaleza del estudio ha sido la metodología asociada, con la asignación aleatoria de los pacientes con bronquitis aguda y expectoración purulenta. Por otra parte, este estudio incluyó el uso de fármacos que llevan más de 20 años en el mercado farmacéutico español. Además, hemos utilizado los fármacos que más comúnmente se prescriben en cada uno de los dos grupos farmacológicos: ibuprofeno entre los AINE y la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico dentro de los antibióticos utilizados en infecciones del tracto respiratorio inferior (*Miravittles M et al, 2008*). No se utilizaron macrólidos porque quisimos excluir la posibilidad de mejoría clínica debido a un efecto antiinflamatorio, por tanto, evitando la posibilidad de la superposición con el grupo asignado a AINE (*Sevilla-Sánchez D et al, 2010*). Podemos también decir que se han incluido un gran número de pacientes en esta tesis y además, un porcentaje muy alto de pacientes han cumplimentado bien el diario de síntomas. Este aspecto es muy importante porque la variable de resultado principal se basaba en los resultados del diario de síntomas. Se han contemplado las variables más importantes relacionadas con la bronquitis aguda, con los distintos signos y síntomas, comorbilidades, tratamiento administrado y PCR.

Ciertamente, los pacientes en este estudio representan el espectro de la bronquitis aguda más leve, aunque también es la mayoritaria, y los resultados no pueden aplicarse acríticamente a todos los pacientes con infección del tracto respiratorio inferior con enfermedad pulmonar más severa, que, por ejemplo, en pacientes con exacerbaciones agudas definidas de EPOC ni tampoco a pacientes con neumonía, donde el tratamiento antibiótico no debe demorarse. Este es un aspecto a tener en cuenta, ya que la validez externa debe contemplarse en el espectro no grave de la bronquitis aguda.

Comparación con otros estudios

La tos en esta tesis ha tenido una duración media de 14,6 días en total, con una duración mediana, hasta que los pacientes puntuaron 0 en las casillas de tos diurna y tos nocturna, de 14 días, con un rango que osciló entre 3 y 42 días. Los valores de tendencia central

observados en la muestra analizada de pacientes con bronquitis aguda no complicada y esputo no purulento se halla por tanto dentro del rango de duración media de tos observada en la literatura, con un mínimo de 11,7 días observado por Moore et al y con una mediana de 18 días, observado por Ward et al (*Moore V et al, 2008; Ward JI et al, 2005*).

Tabla 18. Duración media de la tos, tos diurna y tos nocturna

Estudio	n de pacientes analizados	Días de tos. Media de días (D.E.)
Cualquier tos		17,8
- <i>Williamson HA Jr, 1984</i>	32	28,6
- <i>Nduba VN et al, 2008</i>	275	15,3 (4,3)
- <i>Scherl ER et al, 1987</i>	15	17,8
- <i>Little P et al, 2005</i>	269	21,3 (5,8)
- <i>Butler CC et al, 2010</i>	1230	17,3 (6,6)
Tos diurna		12,7
- <i>Stott NCH et al, 1976</i>	103	10,3 (3)
- <i>Verheij TJM et al, 1994</i>	69	16,2 (3,2)
Tos nocturna		10,4
- <i>Stott NCH et al, 1976</i>	84	8,9 (3,1)
- <i>Verheij TJM et al, 1994</i>	69	12,2 (2,7)

En un estudio publicado recientemente, Ebell et al realizaron una revisión sistemática de estudios observacionales y de grupos controles no tratados de ensayos clínicos aleatorios para determinar la duración de la tos en adultos con tos aguda no

diferenciada. Los autores identificaron un total de 19 estudios con tamaños muestrales entre 23 y 1230 pacientes (*Brickfield FX et al, 1986; Chuchalin AG et al, 2005; Dunlay J et al, 1987; Hueston WJ, 1994; Kemmerich B, 2007; King DE et al, 1996; Littenberg B et al. 1996; Little P et al, 2005; Matthys H et al, 2000; Matthys E et al, 2003; Matthys H et al, 2007; Matthys H et al, 2008; Matthys H et al, 2010; Nduba VN et al, 2008; Scherl ER et al, 1987; Stott NCH et al. 1976; Verheij TJM et al 1994; Williamson HA Jr, 1984*). En algunos de estos estudios no había información sobre medias ni desviaciones estándar por lo que sólo se incluyeron aquellos en los que sí había información (Tabla 18). La duración media de la tos en esta revisión fue de 17,8 días (*Ebell MH et al, 2013*).

Uno de los mensajes de esta tesis es que la evidencia de la eficacia de los AINE en las infecciones del tracto respiratorio es marginal (*Wenzel RP et al, 2006*); y no es mejor que el placebo. Se han publicado más estudios en el resfriado común, pero estos estudios no han podido demostrar un beneficio consistente del tratamiento con AINE. Muchos de los estudios en el resfriado común recomiendan la administración de los AINE para aliviar la tos causada por el resfriado (*Heikkinen T et al, 2003; Irwin RS et al, 2000*). La guía de la *American College of Chest Physicians* recomienda la administración combinada de un antihistamínico de primera generación y descongestionantes nasales o la administración de naproxeno para la tos causada por un resfriado (*Pratter MR, 2006*). En una revisión de la *Cochrane Library*, publicada recientemente, se ha visto que los AINE mejoran ligeramente los síntomas catarrales en cuanto a puntuación total respecto el placebo (*Kim SY et al, 2013*). Sin embargo, en los dos ensayos clínicos donde se evaluó la tos no se observó una mejoría significativa de los AINE (*Sperber SJ, et al 1992; Winther B et al, 2001*).

En un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo en la infección causada experimentalmente por rinovirus, la combinación de ibuprofeno (400 mg) más clorfeniramina (12 mg), administrados cada 12 horas durante 4-5 días, redujo significativamente la tos, aunque el efecto fue mejor cuando se combinó con un compuesto antiviral por vía intranasal (interferon- α) (*Gwaltney JM Jr, 2002*). En un pequeño ensayo clínico llevado a cabo en Italia, Girbino et al demostraron una regresión más rápida de la inflamación bronquial en los sujetos tratados también con los AINE (una tableta de 700 mg de morniflumato dos veces al día) en comparación con aquellos tratados solamente con amoxicilina (una tableta de 1 g dos veces al día) (*Girbino G et*

al, 1990). En otro ensayo clínico doble ciego controlado con placebo realizado en 45 pacientes adultos hospitalizados, que requieren tratamiento antibiótico para su infección de las vías respiratorias, los asignados al tratamiento antibiótico asociado al uso concomitante con nimesulida (100 mg dos veces al día) presentaron una mejoría significativamente mayor y más rápida en los signos y síntomas como dolor torácico y tos, que aquellos pacientes tratados con antibióticos más placebo (*Reiner M, 1983*).

Se han publicado algunos estudios que han evaluado la eficacia de otros antiinflamatorios, en este caso corticoides inhalados, en pacientes con tos con una duración mayor a las tres semanas. Un ensayo clínico aleatorio mostró un pequeño beneficio sobre la severidad de la tos en pacientes que tomaban fluticasona en la segunda semana de sintomatología, pero este efecto favorable sólo fue perceptible en no fumadores (*Ponsioen BP et al, 2005*). En otro estudio, budesonida tomada durante 4 semanas no se asoció con una reducción de las puntuaciones de tos en pacientes con tos de tres o más semanas de duración posterior a una infección del tracto respiratorio superior (*Pornsuriyasak P et al, 2005*). Otros dos estudios evaluaron el efecto de la inhalación de dipropionato de beclometasona en la puntuación de tos en pacientes con tos aguda postinfecciosa (de menos de tres semanas de duración) (*Frank A et al, 1995; Gillissen A et al, 2007*). En uno de los estudios los pacientes asignados a corticoterapia inhalada presentaron una mayor reducción de la frecuencia de tos en comparación con placebo, pero en el otro estudio no se observó ningún beneficio. En una revisión de la *Cochrane Library* publicada recientemente, en el que se incluyeron ocho ensayos clínicos con un total de 570 pacientes con tos subaguda o crónica, los corticoides inhalados se asociaron con una leve disminución en la puntuación de la tos, pero los datos sobre su duración no se recogieron (*Johnstone KJ et al, 2013*). No se puede descartar un efecto dosis ya que los dos ensayos que detectaron beneficios utilizaron dosis altas de corticoides inhalados (dipropionato de fluticasona 500 µg/12 horas y dipropionato de beclometasona 400 µg/12 horas) (*Gillissen A et al, 2007; Ponsioen BP et al, 2005*); mientras que el estudio donde no se observó ningún beneficio se usó una dosis media de beclometasona (100 µg/6 horas) (*Frank A et al, 1985*).

A la conclusión de esta tesis, Strauss publicó un trabajo con pacientes con bronquitis aguda de más de 3 semanas de duración y sin asma, y observó que los pacientes presentaron una resolución muy importante de la tos después de tomar una dosis corta de corticoides orales (*Strauss RA, 2013*). Podría ser que estos pacientes que presentan

una duración más larga de la tos pudieran beneficiarse de un tratamiento antiinflamatorio o corticoide pero en todo caso debería contestarse con la realización de un estudio experimental tipo ensayo clínico aleatorio y controlado con placebo para comprobar si es cierta esta hipótesis. Esta tesis solo tuvo en cuenta pacientes con un episodio agudo de tos en el marco de una infección del tracto respiratorio inferior y, por tanto, los resultados obtenidos no pueden extrapolarse a pacientes con una duración más larga de la tos.

En este estudio no puede descartarse la posibilidad de un error de tipo II ya que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la duración de la tos con la dosis habitual de ibuprofeno (600 mg tres veces al día) en comparación con la terapia antibiótica o placebo, pero el porcentaje de eventos adversos fue estadísticamente menor comparada con el tratamiento antibiótico. No se puede saber si se habrían observado diferencias estadísticamente significativas en la duración de la tos si se hubieran utilizado dosis superiores de ibuprofeno u otro AINE, pero en tal caso se debería haber sopesado frente a la posibilidad de efectos secundarios más graves (*El-Gohary M et al, 2013*).

Otro de los resultados de este estudio es que la terapia antibiótica no fue más eficaz que el placebo para acortar la duración de la tos. Se observó un pequeño beneficio en el porcentaje de éxito clínico cuando se comparó con placebo, sin diferencias estadísticamente significativas. Con los análisis sistemáticos de ensayos clínicos publicados hasta la fecha también se sugiere que los antibióticos pueden lograr una reducción, aunque sólo marginal, en la duración de los síntomas. De forma específica, en un metanálisis, en que se incluyeron 8 ensayos clínicos, se observó que los síntomas de la bronquitis redujeron tan sólo unas horas con el uso de doxiciclina, eritromicina o la asociación de trimetoprim y sulfametoxazol (*Bent S et al, 1999*). Los resultados fueron estadísticamente significativos pero clínicamente triviales. Los resultados de un ensayo clínico aleatorio, doble ciego en el que se comparó una pauta de azitromicina durante 5 días en 112 pacientes con vitamina C en 108 pacientes publicado después de este metanálisis no mostró ninguna diferencia entre los grupos en cuanto a calidad de vida en el día 7 (variable de resultado principal) o en la proporción de pacientes que volvían al trabajo, a la escuela o las actividades normales en casa en los días 3 ó 7 (*Evans AT et al, 2002*). Una revisión de la *Cochrane Library* demostró que los pacientes que reciben antibióticos eran menos propensos a presentar tos que aquellos que no los

recibían (riesgo relativo de 0,64, IC 95%: 0,49 a 0,85), pero estos resultados proveían de tan sólo cuatro ensayos clínicos con un total de 275 participantes en total (*Smith SM et al, 2012a*).

Se ha publicado recientemente otro ensayo clínico aleatorio, basado en las observaciones del estudio GRACE, no incluido en la revisión de la *Cochrane Library* (*Little P et al, 2013*). Éste constituye, sin lugar a dudas, el mayor estudio realizado, incluyendo 16 áreas en 12 países europeos con un total de 2061 pacientes de al menos 18 años con tos aguda de menos de un mes duración como síntoma principal y en los que se había excluido la presencia de neumonía en base a criterios clínicos. Se asignaron los pacientes a amoxicilina 1 g o placebo tomado tres veces al día. Se consideró como variable de resultado principal la duración en días de síntomas calificados como moderadamente malos o peores por los propios pacientes, siendo de 6 días en el grupo asignado a antibioterapia y de 7 días en el grupo placebo, con una diferencia entre grupos que no fue significativa (HR: 1,06, IC 95%: 0,96 a 1,18). Curiosamente, cuando se excluyeron del análisis a los pacientes con asma o EPOC los resultados fueron similares (HR: 1,04), de la misma forma cuando se consideraron sólo a los pacientes mayores de 60 años, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes (HR: 0,95; IC 95%: 0,79–1,14). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en uno de los resultados secundarios, concretamente en la gravedad de los síntomas a los 2-4 días después de la consulta índice, resultando ser de 1,69 en el grupo asignado a placebo y de 1,62 entre los tratados con antibióticos, con una diferencia de -0,07 (IC 95%: 0,15–0,007). Sin embargo, el número de nuevos síntomas o empeoramiento de los síntomas previos fue significativamente menos frecuente en el grupo asignado a amoxicilina que en el grupo de placebo (15,9% vs. 19,3%), con un número necesario para tratar de 30. Uno de los estudios más importantes es el que publicaron Stott et al, en pacientes con bronquitis aguda y expectoración purulenta, al igual que en este tesis, y en el que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la resolución de tos entre el grupo tratado con antibióticos y los asignados al grupo control (*Stott NC et al, 1976*). Los resultados obtenidos en nuestro estudio, al igual que se observan en las citas anteriores, ponen de manifiesto que el tratamiento antibiótico no es más eficaz que el placebo.

La eficacia de los antibióticos está bien establecida en las exacerbaciones agudas purulentas de la EPOC grave (*Anthonisen NR et al, 1987*) y recientemente, nuestro grupo ha demostrado la eficacia del tratamiento antibiótico en las exacerbaciones ambulatorias purulentas de leve a moderada de la EPOC en atención primaria (*Llor C et al, 2012*). Sin embargo, en esta tesis se demuestra que no se pueden extrapolar estos resultados en los pacientes con esputo purulento a los individuos más leves con bronquitis aguda sin enfermedad pulmonar subyacente, aunque produzcan expectoración purulenta.

Como se ha comentado anteriormente, la prescripción de antibióticos por parte de los médicos de atención primaria es elevada, más si el paciente es fumador (*Stanton N et al, 2010*), en parte porque el médico muchas veces confunde la patología aguda con la crónica (exacerbaciones agudas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica); este aspecto, es si cabe, más importante cuando hay esputo purulento, ya que los médicos somos más proclives a utilizar antibióticos cuando existe expectoración purulenta en la bronquitis aguda (*Llor C et al, 2004*), como si se tratara de un criterio de antibioterapia, cuando en realidad no lo es. La inclusión de pacientes sólo con expectoración purulenta en nuestro estudio es, por tanto, una fortaleza de este estudio. Es además uno de los motivos donde se efectúa una prescripción de antibióticos mayor en atención primaria (*Butler CC et al, 2009*). En este sentido, los resultados de este estudio ponen de manifiesto la necesidad de evitar la prescripción antibiótica innecesaria en un intento de contener la resistencia a los antimicrobianos, reducir los costes, promover el autocuidado y reducir los riesgos innecesarios de sus efectos secundarios (*Butler CC et al, 2007; Cosby JL et al, 2007*).

Los médicos de atención primaria preguntamos frecuentemente a sus pacientes sobre el color de su expectoración y cómo de mal se sienten. Con esta información, los médicos tomamos la decisión de prescribir o no un antibiótico para este episodio de bronquitis aguda, basado en la suposición de que el esputo purulento aumenta muchísimo la probabilidad de una etiología bacteriana y pueda predecir un mayor beneficio de la toma del antibiótico (*Storring RA, 2008*). Los médicos consideramos que los pacientes con bronquitis aguda que se sienten mal y que producen un esputo purulento son el colectivo prioritario para administrar un tratamiento antibiótico (*Coenen S et al, 2002*). El problema que subyace es la posibilidad de que un paciente con una infección del tracto respiratorio inferior que presenta un esputo purulento y se encuentra mal pueda

presentar una infección pulmonar potencialmente grave (*Morice AH et al, 2006*). Los pacientes también son más propensos a asociar esputo purulento en el curso de una bronquitis aguda con la necesidad de un tratamiento antibiótico en base a los resultados de distintos trabajos (*Cals JW et al, 2007; Mainous AG et al, 1997*). Sin embargo, no está claro qué síntomas y signos clínicos de una bronquitis aguda predicen mejoría con la toma de un tratamiento antibiótico. La utilidad del color del esputo para predecir el beneficio del tratamiento antibiótico en pacientes con tos aguda es controvertida (*Gonzales R et al, 2001a; Metlay JP et al, 1997*). La incertidumbre diagnóstica se asocia con una mayor prescripción antibiótica innecesaria (*McIsaac WJ et al, 2000*).

De la misma forma a lo ocurrido en esta tesis, las guías de práctica clínica tampoco recomiendan el uso de antimicrobianos en la bronquitis aguda aunque exista esputo purulento. Las directrices de la Sociedad Respiratoria Europea para el manejo de las infecciones del tracto respiratorio inferior recomienda la administración de antibióticos en pacientes con sospecha evidente o definida de neumonía y en pacientes con exacerbaciones agudas de EPOC y también en pacientes con bronquitis aguda y edad > 75 años y fiebre o presencia concomitante de insuficiencia cardíaca, diabetes insulino dependiente o presencia de trastornos neurológicos graves (*Woodhead M et al, 2011*). Los *Centers for Disease Control and Prevention* han editado una hoja de información sobre la bronquitis aguda en el que no se recomienda el tratamiento antibiótico empírico (*US Centers for Disease Control and Prevention, 2009*). También es muy clara la guía británica del Instituto Nacional para la salud y Excelencia Clínica (*Centre for Clinical Practice at NICE, 2008*) así como la estadounidense de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (*Snow V et al, 2001*), la también norteamericana del Colegio Americano de Médicos para el tratamiento de la bronquitis aguda no complicada (*Gonzales R et al, 2001b*), así como la guía publicada por la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria en su última edición (*Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de semFYC, 2010*). Sabemos que más del 95% de los pacientes con esputo purulento no tienen síntomas de neumonía (*Diehr P et al, 1984*). También en aquellos pacientes donde se documenta infección por *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae* tampoco se recomienda el tratamiento antimicrobiano en ausencia de neumonía (*Snow V et al, 2001*).

Esta sobreprescripción antibiótica está generando un aumento de las resistencias en todo el mundo. Al mismo tiempo, ha ido disminuyendo el suministro de nuevos

antimicrobianos para sustituir a los antibióticos cada vez más ineficaces. Este fenómeno lleva a la preocupación de que pronto podamos carecer de medios eficaces para tratar principalmente infecciones bacterianas y hay indicios de que la situación no va a cambiar ni a corto ni a medio plazo. Cabe destacar que, en los países europeos, parece existir un gradiente de norte-sur en el aislamiento de gérmenes resistentes, sugiriendo que las resistencias son menos frecuentes en los países escandinavos y más frecuentes en el área mediterránea. Se ha postulado que estas diferencias pueden explicarse en parte por las diferencias en el uso de antibióticos entre países (*Bronswaer SLAM et al, 2002*). En un reciente informe técnico conjunto sobre resistencias a los antibióticos, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades y la Agencia Europea de Medicamentos, estimó que al menos 25.000 pacientes mueren cada año en la Unión Europea por una infección causada por bacterias multirresistentes (*European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency, 2009*). Mientras que la industria farmacéutica se está quedando sin opciones para desarrollar nuevos antibióticos, una manera de disminuir la presión selectiva es sin duda el uso cuidadoso y apropiado de los antibióticos existentes. La utilización de fármacos antibacterianos tiene que realizarse sólo en los casos en que ésta sea estrictamente necesaria con tal de minimizar el desarrollo de resistencia a los antibióticos. Por tanto, es obligatorio fomentar el uso racional de estos fármacos, principalmente en la comunidad, dado que los médicos de atención primaria son los responsables de la prescripción del 85-90% del total de antimicrobianos en un área. Incluso en los países con la menor prescripción de antibióticos (Suiza y Holanda) se comentan dos aspectos de preocupación; en primer lugar, casi la mitad de las prescripciones de antibióticos para las infecciones de las vías respiratorias no se utilizan según las guías de práctica clínica nacionales, principalmente debido a la prescripción excesiva y en segundo lugar, la tendencia internacional de una disminución en el uso de las penicilinas de espectro reducido a costa de una mayor prescripción de antibióticos de espectro más amplio y más nuevos también se ha demostrado que sucede en estos países con muy baja prescripción (*Akkerman AE et al, 2005*).

La prescripción excesiva de antibióticos es ineficiente por varias razones. En primer lugar, la utilización irracional de antibióticos genera resistencias bacterianas en la comunidad (*Goossens H et al, 2005*) pero también en el propio individuo (*Costelloe C et al, 2010*). Las resistencias bacterianas representan la principal amenaza para la

atención sanitaria ya que, como se ha comentado anteriormente, minan su efectividad en las infecciones graves. Sabemos de un ensayo en voluntarios que persistían en las faringes de estos individuos estreptococos orales resistentes a los antibióticos a los 180 días después de la exposición a estos antibióticos (*Malhotra-Kumar S et al, 2007*).

En segundo lugar, no acorta el curso de la enfermedad de los pacientes. Hay datos contrastados que muestran que el beneficio del uso de agentes antimicrobianos para el tratamiento de la sinusitis aguda, otitis media es pequeño o cuestionable, al igual que pasa con la bronquitis aguda. Un estudio reciente mostró que la amoxicilina no fue superior al placebo para la sinusitis aguda no complicada en adultos (*Garbutt JM et al, 2012*). La evidencia sugiere que una mayor prescripciones de antibióticos no ayuda a estos pacientes en mejorar más rápidamente de los síntomas; en un estudio prospectivo realizado en trece países europeos con más de 3.000 pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior con tos como el síntoma predominante, Butler et al demostraron una alta variabilidad de la prescripción de antibióticos en todos los países (oscilando entre el 20% a casi el 90%) y la tasa de recuperación fue similar para los pacientes a los que se prescribieron y a los que no se prescribieron antibióticos (*Butler CC et al, 2009*). Recientemente Little et al demostraron que los antibióticos no ayudan a reducir la duración de síntomas graves entre los pacientes con infección del tractor espiratorio inferior en el mayor ensayo clínico aleatorio realizado hasta la fecha (*Little P et al, 2013*). Por otra parte, la utilización innecesaria de antibióticos aumenta considerablemente los costes.

Además, causa innecesariamente eventos adversos, como se ha demostrado en esta tesis. En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos en los que se registraron todos los eventos adversos relacionados con la toma de fármacos se comprobó que los antibióticos fueron los responsables del 19,3% de todas las visitas realizadas a servicios de urgencias hospitalarios por eventos adversos (*Shehab N et al, 2008*). En otro estudio observacional de tamaño muestral importante publicado recientemente Ray et al observaron como la azitromicina aumenta dos veces más el riesgo de muerte cardiovascular (*Ray WA et al, 2012*). El porcentaje de eventos adversos fue mayor en los grupos asignados al tratamiento antibiótico en todas las revisiones realizadas. Un metanálisis mostró un número necesario para dañar (basados en los eventos adversos de los antibióticos) de 16,7 (*Smucny JJ et al, 1998*). En el trabajo de Little et al, el número de eventos adversos fue significativamente más frecuente en el grupo tratado con

antibióticos, observándose un número necesario para dañar de 21 (IC 95%: 11 a 174) (*Little P et al, 2013*). Los efectos secundarios que más comúnmente se documentan en los grupos tratados con antibióticos son los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos o diarrea.

La prescripción de antibióticos sistémicos, cuando éstos no son necesarios, aumenta la frecuentación posterior y esto se ha comprobado en el Reino Unido en pacientes con bronquitis aguda (*Little P et al, 1997*). Obviamente, este mayor consumo de recursos sanitarios conlleva necesariamente un aumento de los costes. La prescripción de antibióticos en infecciones autolimitadas del tracto respiratorio inferior, como en el caso de la bronquitis aguda, sugiere erróneamente la necesidad de una intervención sanitaria en episodios infecciosos que son leves, medicalizando un problema de salud que no debiera (*Butler CC et al, 1998a*); en definitiva, los estamos haciendo dependientes a una medicación que es inefectiva, en base a los resultados de esta tesis y de la bibliografía existente.

La mayor parte de médicos de atención primaria estamos de acuerdo en la existencia de una sobreprescripción de antibióticos no sólo en esta infección sino en la mayoría de infecciones del tracto respiratorio, pero en general vemos complicado cambiar esta práctica (*Butler CC et al, 1998b*). Además, cada vez más se prescriben más antibióticos de amplio espectro en las infecciones del tracto respiratorio inferior no complicadas (*Grijalva CG et al, 2009*). Nuestra mayor preocupación es el paciente que estamos atendiendo y ante la duda, administramos antimicrobianos; si con esta actitud hacemos un uso inapropiado y generamos resistencias en la comunidad, este problema pasa a un segundo plano, aunque recientemente también se ha comprobado que la toma de un antibiótico puede desarrollar resistencias en el propio sujeto a este antibiótico, que puede alargarse hasta doce meses después de su utilización (*Costelloe C et al, 2010*). La elevada carga de trabajo obliga al médico de familia a tomar decisiones rápidamente y lleva menos tiempo escribir una receta que dar al paciente una explicación detallada de por qué no está indicado un tratamiento antibiótico (*Ochoa C et al, 2000*). Esto podría explicar porque existe tanta variabilidad en la prescripción antibiótica entre países (*Bjerrum L et al, 2004a; Malo-Fumanal S et al, 2013*) y también dentro de un mismo país (*Yagüe A, 2002*). Otra razón por la que prescribimos inadecuadamente los antibióticos es la impresión que tenemos sobre las expectativas que tienen los pacientes. Muchas veces suponemos que el paciente que presenta un proceso infeccioso espera una

receta de antibiótico y cuando no lo suponemos, nos sometemos a las presiones del paciente. Los pacientes hacen sus propias evaluaciones y los problemas surgen cuando no se comentan durante la visita (*Britten N et al, 2000*). Se ha observado una asociación entre malentendidos sobre la medicación prescrita y falta de comunicación de los pacientes en la consulta (*Barry CA et al, 2000*). En realidad, sólo una minoría de los que prefieren *no* tomar antibióticos realmente lo expresan (*Britten N et al, 2000*). Según un estudio, lo que más desean discutir los pacientes es sobre lo que piensan del tratamiento (*Kravitz RL et al, 1994*).

Todos estos hallazgos refuerzan la necesidad de prescribir agentes antimicrobianos sólo cuando existe una evidencia clara de que los beneficios superan los riesgos. Reducir de forma innecesaria la prescripción antibiótica tiene unas consecuencias positivas en las resistencias a los antibióticos, fomentando el uso racional de los agentes antibacterianos existentes y controlando la propagación de microorganismos resistentes en los hospitales y la comunidad. Es importante, en base a los resultados de esta tesis, buscar estrategias para disminuir la prescripción de antibióticos en la bronquitis aguda.

Muchos pacientes con bronquitis aguda esperan medicamentos para poder aliviar los síntomas y los médicos nos enfrentamos muchas veces a la difícil tarea de convencer a los pacientes de que no existe un tratamiento efectivo contra esta infección. En la tabla 19 se enumeran algunos consejos que pueden facilitar esta negociación con los pacientes.

En una revisión de la *Cochrane Library* sobre intervenciones publicadas para mejorar la práctica de la prescripción antibiótica en atención primaria, en la que se incluyeron un total de 39 estudios, se observó que aquellas intervenciones polifacéticas que combinan intervenciones sobre el médico y educación de los pacientes en una variedad de formatos fueron las más exitosas para reducir prescripción antibiótica en indicaciones inadecuadas y de éstas, las que consiguieron mayor reducción fueron las reuniones educativas interactivas, mucho más que las conferencias didácticas (*Arnold SR et al, 2005*). En cambio, los métodos pasivos dirigidos a médicos tales como clases, charlas, entrega de folletos o presentaciones de guías, que eran muy comunes hace algunas décadas, han demostrado ser muy poco efectivas en general para cambiar los hábitos de prescripción.

Tabla 19. Consejos que pueden utilizarse en la consulta para mejorar la comunicación con un paciente que presenta bronquitis aguda

Consejo
Discutir con el paciente que no hay ningún tratamiento que haya mostrado ser claramente efectivo para reducir los síntomas de la bronquitis aguda
Dar expectativas realistas de la duración de los síntomas, principalmente en cuanto a la tos (entre dos y tres semanas)
Definir el diagnóstico de resfriado de pecho o infección respiratoria viral en lugar de utilizar el término bronquitis aguda
Explicar que los antibióticos no reducen de forma significativa la duración de los síntomas y que además puede causar más problemas y eventos adversos y puede dar lugar a resistencia antibiótica
Considerar la prescripción diferida de antibióticos
Considerar la utilización de pruebas rápidas, como el test rápido de la proteína C reactiva, y discutir los resultados con el paciente

En un estudio publicado recientemente, van der Velden et al evaluaron la efectividad de intervenciones dirigidas a los médicos en la mejoría de la prescripción antibiótica en las infecciones del tracto respiratorio en atención primaria (*van der Velden AW et al, 2012*). Los autores incluyeron un total de 58 estudios, observándose que la prescripción antibiótica en general se redujo en un 11,6%. Dentro de las 59 intervenciones encaminadas a disminuir la prescripción antibiótica, las más efectivas fueron también aquellas intervenciones que utilizaban diversas estrategias que aquellas que sólo utilizaban uno de los elementos, principalmente aquellas intervenciones polifacéticas que contenían materiales educativos al menos para los médicos. Los autores observaron que la capacitación en el arte de la comunicación y la utilización de pruebas rápidas fueron las más eficaces (*van der Welden AW et al, 2012*).

Gonzales et al realizaron un ensayo clínico aleatorio con tres ramas en 33 consultas de atención primaria en los Estados Unidos, evaluando la efectividad de dos intervenciones

(en un tercio de las consultas la intervención consistía en un apoyo impreso con folletos educativos que se daban a los pacientes con tos aguda como parte de la rutina diaria y en otro tercio de las consultas este apoyo no era rutinario sino sólo cuando la enfermera pulsaba en el ordenador la palabra tos alertaba al profesional a dar el folleto educativo al paciente; el resto de consultas se comportaron como grupo control) (*Gonzales R et al, 2013*). Comparado con la situación basal, el porcentaje de pacientes a los que se prescribieron antibióticos en la bronquitis no complicada durante la intervención disminuyó del 80% al 68.3% en el grupo de material impreso y del 74% al 60.7% cuando se activaba la alerta en el ordenador (*Gonzales R et al, 2013*).

Una estrategia para reducir prescripción antibiótica es la denominada prescripción diferida, que consiste en la prescripción de una receta de antibiótico para ser utilizada en caso de que los síntomas persistan o empeoren al cabo de unos días (*Arroll B et al, 2003a*). Distintos estudios llevados a cabo en el Reino Unido han hallado una disminución en la utilización de antibióticos cuando ésta se realiza en las infecciones respiratorias no complicadas, principalmente en la bronquitis aguda (*Dowell J et al, 2001; Little P et al, 2005; Spurling GK et al, 2011*). En una revisión sistemática de 5 ensayos clínicos, en los que se analizaba el efecto de la prescripción diferida de antibióticos en distintas infecciones del tracto respiratorio, se observó una reducción en la prescripción antibiótica que osciló entre un 24% y un 65%, sin observarse un aumento de complicaciones (*Arroll B et al, 2003b*). Sin embargo, el porcentaje de prescripción antibiótica con la utilización de la prescripción diferida de antibióticos es superior cuando no se trata de un ensayo clínico; así, en base a los resultados del estudio observacional del proyecto GRACE y publicado recientemente, un poco más de la mitad (54,4%) de los pacientes sometidos a esta estrategia, tomaron realmente el antibiótico en algún momento del período de 4 semanas de seguimiento y es curioso resaltar que casi la mitad de ellos tomaron el antibiótico el mismo día de la visita con el médico (*Francis NA et al, 2012*). Según los autores, esto es debido a que en muchos de los países participantes no hay cultura de efectuar una prescripción diferida de antibióticos y por ello, muchos pacientes no aceptaron posponer el inicio de la toma de antibióticos (*Francis NA et al, 2012*). Esta práctica tiene sus limitaciones ya que no puede utilizarse cuando hay sospecha de infección grave como neumonía, en aquellos pacientes que manifiestan reiteradamente que el médico les prescriba un antibiótico y en situaciones en las que el médico considere que no es apropiado prescribir un antibiótico.

Además, esta estrategia no ayuda al clínico a estimar la gravedad de la infección ni a distinguir aquellos pacientes que más se podrían beneficiar del tratamiento antimicrobiano.

Mejorar las habilidades comunicativas en la consulta ayuda a reducir la prescripción antibiótica. En un ensayo clínico efectuado en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior, principalmente bronquitis agudas, en 20 consultas de atención primaria de Holanda se comparó el porcentaje de prescripción antibiótica con la utilización de la PCR o no en la consulta y la provisión a los médicos de familia de un curso para mejorar las habilidades comunicativas en la consulta o no (*Cals JW et al, 2009*). El uso de la prueba rápida se asoció con una menor prescripción antibiótica que cuando éste no se utilizó (31% vs. 53%) pero también aquellos profesionales que habían recibido el curso de habilidades comunicativas redujeron la prescripción antibiótica comparado con aquellos que no lo recibieron (27% vs. 54%). Aquellos asignados a ambas intervenciones prescribieron sólo un 23% de antibióticos. El programa STAR de cinco sesiones de capacitación a través de una página web con una intervención similar a la anterior pero no tan intensiva, alcanzó tan sólo una disminución de la prescripción antibiótica del 4,2% (IC 95%: 0,6 a 7,7) sin observarse diferencias en cuanto a ingresos hospitalarios, reconsultas o costes entre los dos grupos (*Butler CC et al, 2012*). Francis et al mostraron que el uso de una breve formación basada en un programa interactivo a través de una página web y el uso de folletos sobre las infecciones del tracto respiratorio inferior en población pediátrica en consultas de atención primaria dio lugar a una importante reducción de prescripción de antibióticos, alcanzando una OR de 0,29 (IC 95%: 0,14 a 0,60), acompañado de una menor intención de consultar al médico sin reducir la satisfacción de los padres (*Francis NA et al, 2009*). Otros trabajos con objetivos parecidos han mostrado resultados similares, pero tanto en los estudios de Altiner et al como de Smeets et al, las diferencias en el porcentaje de prescripción antibiótica entre los grupos de médicos que recibieron cursos para mejorar habilidades comunicativas y aquellos que no, se redujeron cuando los médicos dejaban de recibir esta formación (*Altiner A et al, 2007; Smeets HM et al, 2009*).

Ebell et al realizaron un estudio de base poblacional a aproximadamente 500 adultos en Estados Unidos para determinar las expectativas de los pacientes en relación con la duración de tos aguda cuando se les presentaba una viñeta clínica de un total de 6 escenarios de bronquitis aguda no complicada. Los autores observaron que los pacientes

contestaban que la duración media de la tos oscilaba entre 6,9 y 9,3 días dependiendo de la viñeta clínica, con una mediana que oscilaba entre los 5 y los 7 días (*Ebell MH et al, 2013*). Había una tendencia a contestar un poco más de días cuando había esputo de color verde que cuando éste era amarillento o la tos era seca (8,7 vs. 7,6 días). También es curioso constatar que los pacientes con historia personal de asma o de EPOC contestaban también un poco más de días (9,2 días de media de tos). Este desfase entre expectativas de los pacientes y la verdadera historia natural de la tos en el marco de una bronquitis aguda presenta importantes implicaciones en la prescripción antibiótica en este proceso. Si un paciente espera que un episodio de tos dura aproximadamente de 5 a 7 días, tiene sentido para ellos que vayan a buscar atención médica justo a la semana de haber iniciado la tos y entonces irán a buscar un tratamiento antibiótico porque piensan que será única manera para acortar la duración de tos. Además, si ellos empiezan a tomar el antibiótico al a semana se empezarán a encontrar mejor al cabo de 3 o 4 días más tarde ya que el episodio tarda al menos once o doce días para curarse, alimentando la creencia de que lo que realmente ha mejorado su tos ha sido la toma del tratamiento antibiótico. En otro estudio efectuado con niños Hay et al observaron que los padres también infraestimaban la duración probable de tos de sus niños menores de 4 años (*Hay AD et al, 2003*). Hay et al llevaron a cabo también una revisión sistemática en la que examinaron la historia natural de la tos aguda en los niños y observaron que el 50% de los casos se recuperan a los 10 días y el 90% de todos los niños, al cabo de 25 días (*Hay AD et al, 2002*).

Sin embargo, los médicos de familia solemos no comunicar de forma satisfactoria el tiempo probable de tos que presentarán nuestros pacientes que presentan una bronquitis aguda (*Cals JW et al, 2007*). Cómo médicos deberíamos evitar frases del tipo: ‘Con estas pastillas que le voy a dar ya verá como Ud. experimentará una remisión rápida de su tos’, ya que como muy probablemente la tos no va a remitir, el paciente volverá a la consulta para pedir algo más fuerte. Por consiguiente, es crucial educar a nuestros pacientes y explicar la historia natural de la bronquitis aguda. La selección de términos y palabras también es fundamental. Nuestros pacientes consideran que la bronquitis aguda es una infección grave, de ahí que se recomienden la utilización de otros términos (Tabla 19). En un estudio se observe que los pacientes reaccionaban mejor cuando se les decía que presentaban una infección respiratoria de vías altas viral que cuando se les decía que tenían una bronquitis aguda (*Phillips TG et al, 2005*).

Otra estrategia para efectuar un uso más prudente de antibióticos en las infecciones del tracto inferior es la utilización de métodos diagnósticos rápidos en la consulta como la PCR que, complementadas con los datos de la historia clínica y de la exploración física, ayudan al profesional a conocer mejor la posible etiología de la infección, pero principalmente para poder descartar otros diagnósticos más graves. Ésta puede realizarse en la misma consulta del médico junto al paciente y el tiempo en obtener el resultado oscila entre 2 y 4 minutos. La determinación de esta prueba de diagnóstico rápido, cuando se combina con la historia clínica y la exploración física, ha demostrado disminuir la incertidumbre diagnóstica (*Engel MF et al, 2012; Flanders SA et al, 2004; Hopstaken RM et al, 2003; Huang Y et al, 2013*) y así, poder identificar a los pacientes que probablemente se van a beneficiar del tratamiento antibiótico. Distintos estudios han demostrado que la prueba de PCR predice mejor neumonía que la utilización de solo criterios clínicos (*Jakobsen KA et al, 2010; Melbye H et al, 1992b*). En un estudio con pacientes ambulatorios con infección de las vías respiratorias inferiores, Macfarlane et al observaron que el 65% de los pacientes con neumonía confirmada radiológicamente presentaban niveles séricos de PCR >50 mg/L (*Macfarlane JT et al, 2001*). Melbye et al demostraron que niveles de PCR >50 mg/L en pacientes ambulatorios con síntomas de infección respiratoria durante más de una semana de evolución presentaban una sensibilidad del 54% y especificidad del 95% para el diagnóstico de neumonía (*Melbye H et al, 1992b*). En otro estudio llevado a cabo en atención primaria, la presencia de neumonía era muy poco probable en pacientes con niveles de PCR por debajo de 50 mg/L sin disnea y sin sensación de fiebre (*Held U et al, 2012*). Otros estudios llevados a cabo en el ámbito hospitalario también han hallado valores más elevados de PCR en los pacientes con neumonía que en aquellas personas con infección bronquial no neumónica (*Castro-Guardiola A et al, 2000; Smith RP et al, 1995*). Cals et al mostraron disminuciones muy importantes de prescripción de antibióticos cuando los médicos de atención primaria utilizaban pruebas rápidas de PCR para guiar la administración de antibióticos en las infecciones del tracto respiratorio inferior, observando reducciones del 53% al 31% en uno de los estudios (*Cals JW et al, 2009*) y del 56,6% al 43,4% en el otro trabajo (*Cals JW et al, 2010*). En ninguno de estos estudios los autores observaron diferencias en los resultados clínicos entre los pacientes tratados y no tratados con antibióticos. La contribución más importante de la prueba rápida de PCR es porque ayuda a reducir la incertidumbre, dando información

útil para el clínico ayudando a identificar aquellos pacientes que no corren el riesgo de una complicación de su enfermedad infecciosa.

No obstante, con los resultados de esta tesis, la prueba rápida de CRP no debería recomendarse en la consulta en pacientes con bronquitis aguda y sin EPOC, cuando la neumonía puede descartarse razonablemente en los argumentos clínicos, incluso con la presencia de esputo purulento, puesto que el resultado de la prueba no influye en la predicción de la resolución de los síntomas. En esta tesis, aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes con bronquitis aguda tenía niveles de PCR menores de 20 mg/L, similar a lo observado en otros estudios. En un estudio con 227 pacientes con bronquitis aguda, Cals et al comunicaron que el 69% de los pacientes tenían niveles inferiores a 20 mg/L (*Cals JW et al, 2009*). En el estudio GRACE, la concentración media de PCR fue de 19 mg/L, pero presentaban niveles por debajo de 20 mg/L un 74% de los pacientes y solo un 9% presentaban niveles de PCR de 50 mg/L o superiores (*van Vugt SF et al, 2012*). En otro estudio, el 67% de los pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior presentaban niveles de PCR de 10 mg/L o menos (*Melbye H et al, 1995*). Sin embargo, Hopstaken et al observaron una concentración mediana de 22,5 mg/L (*Hopstaken RM et al, 2006*), aunque en este estudio los autores incluyeron pacientes más graves y el 13% de los casos tenían un diagnóstico de EPOC y un 13,2% tenían neumonía.

Al igual que en esta tesis, en una revisión sistemática con la inclusión de tres estudios, Engel et al no encontraron que la PCR pueda ser un buen marcador pronóstico en pacientes con bronquitis aguda en atención primaria (*Engel MF et al, 2012*). En un estudio noruego, los pacientes con bronquitis aguda que presentaban un nivel de PCR ≥ 11 mg/L tenían una duración un poco más corta duración de la enfermedad con un riesgo relativo de 1,16 (IC 95%: 1,1 – 1,3) en comparación con los pacientes con valores normales de PCR, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La recuperación lenta también se asoció con una edad mayor de 60 años y con la ausencia de fiebre (*Melbye H et al, 1995*). Los autores no descartaron la presencia de pacientes con EPOC en este estudio, que podría explicar por qué los pacientes mayores también tuvieron una recuperación más lenta. La conclusión de esta parte del estudio, por tanto, es que la prueba rápida de PCR no es útil cuando se descarta a ciencia cierta la presencia de neumonía. Estos resultados deben tenerse en cuenta, especialmente en los

países escandinavos, en un intento por reducir el uso rutinario de pruebas rápidas en pacientes con bronquitis aguda no complicada (*Engström S et al, 2004*).

Linder comentaba en una editorial reciente que disminuir sólo un 10% o un 20% la prescripción antibiótica en la bronquitis aguda con un sinfín de estrategias es muy poco, ya que los médicos de atención primaria que son intervenidos siguen prescribiendo antibióticos en más de un 60% de las ocasiones (*Linder JA, 2013*). De hecho, lo es; más si tenemos en cuenta que la mayoría de estrategias que se han evaluado en los ensayos clínicos suponen mucho esfuerzo. En esta tesis no se incluyeron pacientes ancianos. Pero hasta entre pacientes de edad avanzada con bronquitis aguda el beneficio del tratamiento antibiótico se está poniendo en cuestión, ya que en el estudio GRACE, Little et al, con 226 participantes mayores de 70 años, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a duración de síntomas y gravedad de los mismos entre los que habían tomado amoxicilina y aquellos asignados a placebo (*Little P et al, 2013*). Nuestro objetivo no debe ser reducir la prescripción antibiótica un 20%. En mi opinión, con los resultados de esta tesis, deberíamos ser muy taxativos y reclamar con mayúsculas una reducción de la prescripción antibiótica en esta infección hasta un máximo de un 20%.

Como conclusión, podemos afirmar que según los resultados de esta tesis, que ni la utilización de AINE ni de antibióticos ayudan a reducir la duración de tos, síntoma del que se quejan más los pacientes con bronquitis aguda, en pacientes que presentan esta infección junto con expectoración purulenta.

CONCLUSIONES

1. La mediana de días con tos frecuente entre los pacientes incluidos en este estudio fue de 14 días.
2. La mediana de días con tos frecuente desde la visita basal fue de 11 días y ésta fue ligeramente menor entre los asignados a ibuprofeno (9 días; IC 95%: 8 a 10), que aquellos que recibieron antibiótico (11 días; IC 95%: 10 a 12) o placebo (11 días; IC 95%: 8 a 14), aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas (test log-rank=0,251).
3. La asociación de amoxicilina y ácido clavulánico no aumentó la probabilidad de resolución de la tos frecuente (HR: 1,025; IC 95%: 0,777 a 1,353) comparado con placebo. Tampoco el ibuprofeno aumentó la resolución de la tos comparado con placebo (HR: 1,226; IC 95%: 0,933 a 1,611).
4. En el cálculo del modelo proporcional de Cox ajustado por la gravedad del paciente, definida como la presencia de ≥ 2 criterios de gravedad (PCR ≥ 8 mg/L temperatura $>38^{\circ}\text{C}$, edad ≥ 55 años, fumador actual, disnea y/o sibilancias), tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de tratamiento en cuanto a resolución de tos frecuente.
5. La mediana de días con alguno de los ítems del diario fue de 11 días (IC 95%: 10 a 12), siendo ligeramente inferior entre los asignados a ibuprofeno (10 días; IC 95%: 8 a 12) y mayor con placebo (13; IC 95%: 10 a 16), aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas (test log-rank=0,117).
6. El éxito clínico en la visita a los 11-13 días fue también similar en los tres grupos, aunque fue ligeramente mayor entre los tratados con ibuprofeno y antibiótico.
7. No hubo diferencias significativas en la duración de la tos con las diferentes concentraciones de PCR. Aquellos pacientes con valores de PCR menores de 8 mg/L presentaron una mediana de 10 días de tos (11 días; IC 95%: 8 a 12) que aquellos que presentaron concentraciones más altas (11 días; IC 95%: 10 a 12); aquellos con concentraciones entre 8 y 19 mg/L, 11 días (IC 95%: 8 a 14) y aquellos con PCR > 20 mg/L, 11 días (IC 95%: 10 a 12) (test log-rank=0,337).

8. Se observaron eventos adversos en 27 pacientes, siendo mayor entre los asignados a terapia antibiótica (11,7%) que en aquellos que tomaron ibuprofeno o placebo (5,1% y 2,8% respectivamente; $P=0,008$).

9. En atención primaria de salud deberían desarrollarse estrategias para reducir la prescripción de antibióticos en las infecciones no complicadas del tracto respiratorio inferior, aunque se presentaran con expectoración purulenta. En este sentido, la utilización de la PCR puede ser de ayuda para el médico de familia para descartar la presencia de infecciones potencialmente graves, pero no es útil en la bronquitis para predecir resolución.

BIBLIOGRAFÍA

Aagaard E, Gonzales R. Management of acute bronchitis in healthy adults. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:919–37.

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;56:930–6.

Albert RH. Diagnosis and treatment of acute bronchitis. *Am Fam Physician* 2010;82:1345–50.

Altiner A, Brockmann S, Sielk M, Wilm S, Wegscheider K, Abholz HH. Reducing antibiotic prescriptions for acute cough by motivating GPs to change their attitudes to communication and empowering patients: a cluster-randomized intervention study. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:638–44.

Altiner A, Wilm S, Däubener W, Bormann C, Pentzek M, Abholz HH, et al. Sputum colour for diagnosis of a bacterial infection in patients with acute cough. *Scand J Prim Health* 2009;27:70–3.

Altunaiji SM, Kukuruzovic RH, Curtis NC, Massie J. Antibiotics for whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD004404.

Álvarez Carrera A, Martínez Cantarero C, Vidal Oliveras A, Saavedra Vílchez MD, Iglesias Niubo A, Forga Visa X; Grupo de Estudio de las Infecciones del Bages-Berguedà. Prescripción de antibióticos en el paciente ambulatorio. *Aten Primaria* 2002;30:490–5.

Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196–204.

Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003539.

Arroll B, Kenealy T, Goodyear-Smith F, Kerse N. Delayed prescriptions. *BMJ* 2003;327:1361–2.

Arroll B, Kenealy T, Kerse N. Do delayed prescriptions reduce antibiotic use in respiratory tract infections? A systematic review. *Br J Gen Pract* 2003;53:871–7.

Ashworth M, Charlton J, Ballard K, Latinovic R, Gulliford M. Variations in antibiotic prescribing and consultation rates for acute respiratory infection in UK general practices 1995–2000. *Br J Gen Pract* 2005;55:603–8.

Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med* 2002;346:1383–93.

Barry CA, Bradley CP, Britten N, Stevenson FA, Barber N. Patients' unvoiced agendas in general practice consultations: qualitative study. *BMJ* 2000;320:1246–50.

Bastien N, Ward D, Van Caesele P, Brandt K, Lee SH, McNabb G, et al. Human metapneumovirus infection in the Canadian population. *J Clin Microbiol* 2003;41:4642–6.

Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD001726.

Bent S, Saint S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. *Am J Med* 1999;107:62–7.

Bjerrum L, Boada A, Cots JM, Llor C, Fores Garcia D, Gahrn-Hansen B, Munck A. Respiratory tract infections in general practice: considerable differences in prescribing habits between general practitioners in Denmark and Spain. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:23–8.

Bjerrum L, Gahrn-Hansen B, Munck AP. C-reactive protein measurement in general practice may lead to lower antibiotic prescribing for sinusitis. *Br J Gen Pract* 2004;54:659–62.

Boivin G, Abed Y, Pelletier G, Ruel L, Moisan D, Côté S, et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: a new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 2002;186:1330–4.

Boldy DA, Skidmore SJ, Ayres JG. Acute bronchitis in the community: clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity to histamine. *Respir Med* 1990;84:377–85.

Braman SS. Chronic cough due to acute bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):95S–103S.

- Brickfield FX, Carter WH, Johnson RE. Erythromycin in the treatment of acute bronchitis in a community practice. *J Fam Pract* 1986;23:119–22.
- Britten N, Stevenson FA, Barry CA, Barber N, Bradley CP. Misunderstandings in prescribing decisions in general practice: qualitative study. *BMJ* 2000;320:484–8.
- Bronswaer SLAM, Cars O, Buckholz U, Mölstad S, Goettsch W, Veldhuijzen IK. A European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2002;8:278–82.
- Brunton S, Carmichael BP, Colgan R, Feeney AS, Fendrick AM, Quintiliani R, et al. Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary care consensus guideline. *Am J Manag Care* 2004;10:689–96.
- Butler CC, Rollnick S, Kinnersley P, Jones A, Stott NCH. Reducing antibiotics for respiratory tract symptoms in primary care; consolidating ‘why’ and considering ‘how’. *Br J Gen Pract* 1998;48:1865–70.
- Butler CC, Rollnick S, Maggs-Rapport F, Pill RM, Stott N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ* 1998;317:637–42.
- Butler CC, Rollnick S, Kinnersley P, Tapper-Jones L, Houston H. Communicating about expected course and re-consultation for respiratory tract infections in children: an exploratory study. *Br J Gen Pract* 2004;54:536–8.
- Butler CC, Dunstan F, Heginbothom M, Mason B, Roberts Z, Hillier S, et al. Containing antibiotic resistance: decreased antibiotic-resistant coliform urinary tract infections with reduction in antibiotic prescribing by general practices. *Br J Gen Pract* 2007;57:785–92.
- Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall J, et al. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ* 2009;338:b2242.
- Butler CC, Hood K, Kelly MJ, Goossens H, Verheij T, Little P, et al. Treatment of acute cough/lower respiratory tract infection by antibiotic class and associated outcomes: a 13 European country observational study in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2472–8.

Butler CC, Kelly MJ, Hood K, Schaberg T, Melbye H, Serra-Prat M, et al. Antibiotic prescribing for discoloured sputum in acute cough/lower respiratory tract infection. *Eur Respir J* 2011;38:119–25.

Butler CC, Simpson SA, Dunstan F, Rollnick S, Cohen D, Gillespie D, et al. Effectiveness of multifaceted educational programme to reduce antibiotic dispensing in primary care: practice based randomised controlled trial. *BMJ* 2012;344:d8173.

Cals JW, Boumans D, Lardinois RJ, Gonzales R, Hopstaken RM, Butler CC, et al. Public beliefs on antibiotics and respiratory tract infections: an internet-based questionnaire study. *Br J Gen Pract* 2007;57:942–7.

Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant GJ. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* 2009;338:b1374.

Cals JW, Chot MJ, de Jong SA, Dinant GJ, Hopstaken RM. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2010;8:124–33.

Castro-Guardiola A, Armengou-Arxé A, Viejo-Rodríguez AL, Peñarroja-Matutano G, García-Bragado F. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *Eur J Intern Med* 2000;11:334–9.

Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Respiratory Tract Infections - Antibiotic Prescribing: Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2008. (NICE Clinical Guidelines, No. 69.) Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53632/>

Chalmers JD, Hill AT. Investigation of “non-responding” presumed lower respiratory tract infection in primary care. *BMJ* 2011;343:d5840.

Chodosh S. Acute bacterial exacerbations in bronchitis and asthma. *Am J Med* 1987;82(4A):154–63.

Chow AW, Hall CB, Klein JO, Kammer RB, Meyer RD, Remington JS. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of respiratory tract infections. *Infectious*

Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis 1992;15:S62–88.

Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet 2004;363:600–7.

Chuchalin AG, Berman B, Lehmacher W. Treatment of acute bronchitis in adults with a *Pelargonium sidoides* preparation (EPs 7630): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Explore (NY) 2005;1:437–45.

Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010, actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. Med Clin (Barc) 2011;137:213–5.

Cohen S, Black A, Ross A, Mandel ED. Updated treatment and prevention guidelines for pertussis. JAAPA 2014;27:19–25.

Coenen S, Michiels B, van Royen P, van der Auwera JC, Denekens J. Antibiotics for coughing in general practice: a questionnaire study to quantify and condense the reasons for prescribing. BMC Fam Pract 2002;3:16.

Coenen S, Michiels B, Renard D, Denekens J, van Royen P. Antibiotic prescribing for acute cough: the effect of perceived patient demand. Brit J Gen Pract 2006;56:183–90.

Cosby JL, Francis N, Butler CC. The role of evidence in the decline of antibiotic use for common respiratory infections in primary care. Lancet Infect Dis 2007;7:749–56.

Costelloe CF. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010;340:c2096.

Crespo I, Cardeñosa N, Godoy P, Carmona G, Sala MR, Barrabeig I, et al. Epidemiology of pertussis in a country with high vaccination coverage. Vaccine 2011;29:4244–8.

de Greeff SC, de Melker HE, van Gageldonk PG, Schellekens JF, van der Klis FR, Mollema L, et al. Seroprevalence of pertussis in The Netherlands: evidence for increased circulation of *Bordetella pertussis*. PLoS One 2010;5:e14183.

Diehr P, Wood RW, Bushyhead J, Krueger L, Walcott B, Tompkins RK. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough--a statistical approach. *J Chronic Dis* 1984;37:215–25.

Dosh SA, Hickner JM, Mainous AG 3rd, Ebell MH. Predictors of antibiotic prescribing for nonspecific upper respiratory infections, acute bronchitis, and acute sinusitis – an UPRNet study. *J Fam Practice* 2000;49:407–14.

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.

Dunlay J, Reinhardt R. Clinical features and treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 1984;18:719–22.

Dunlay J, Reinhardt R, Roi LDA. A placebo-controlled, double-blind trial of erythromycin in adults with acute bronchitis. *J Fam Pract* 1987;25:137–41.

Ebell MH, Lundgren J, Youngpairoj S. How long does a cough last? Comparing patients' expectations with data from a systematic review of the literature. *Ann Fam Med* 2013;11:5–13.

El-Gohary M, Hay AD, Coventry P, Moore M, Stuart B, Little P. Corticosteroids for acute and subacute cough following respiratory tract infection: a systematic review. *Fam Pract* 2013;30:492–500.

Ellul-Micallef R. Effect of terbutaline sulphate in chronic “allergic” cough. *BMJ* 1983;287:940–3.

Engel MF, Paling FP, Hoepelman AI, van der Meer V, Oosterheert JJ. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. *Fam Pract* 2012;29:383–93.

Engström S, Mölsted S, Lindström K, Nilsson G, Borgquist L. Excessive use of rapid tests in respiratory tract infections in Swedish primary health care. *Scand J Infect Dis* 2004;36:213–8.

Esposito S, Tremolati E, Begliatti E, Bosis S, Gualtieri L, Principi N. Evaluation of a rapid bedside test for the quantitative determination of C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:438–40.

European Centre for Disease Prevention and Control and the European Medicines Agency, 2009, Joint Technical Report: the bacterial challenge: time to react. Stockholm, Sweden. Accesible en:
<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDCDispForm.aspx?ID=444>.

Evans AT, Husain S, Durairaj L, Sadowski LS, Charles-Damte M, Wang Y. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002;359:1648–54.

Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract* 2009;26:10–21.

Fischer T, Fischer S, Kochen MM, Hummers-Pradier E. Influence of patient symptoms and physical findings on general practitioners' treatment of respiratory tract infections: a direct observation study. *BMC Fam Pract* 2005;6:6.

Flanders SA, Stein J, Shochat G, Sellers K, Holland M, Maselli J, et al. Performance of a bedside C-reactive protein test in the diagnosis of community-acquired pneumonia in adults with acute cough. *Am J Med* 2004;116:529–35.

Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. New York: Wiley; 1986.

Fowler CL. Procalcitonin for triage of patients with respiratory tract symptoms: a case study in the trial design process for approval of a new diagnostic test for lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2011;52(Suppl 4):S351–6.

Francis NA, Butler CC, Hood K, Simpson S, Wood F, Nuttall J. Effect of using an interactive booklet about childhood respiratory tract infections in primary care consultations on reconsulting and antibiotic prescribing: a cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b2885.

Francis NA, Gillespie D, Nuttall J, Hood K, Little P, Verheij T, et al. Delayed antibiotic prescribing and associated antibiotic consumption in adults with acute cough. *Br J Gen Pract* 2012;62:e639–46.

Frank A, Dash CH. Inhaled beclomethasone dipropionate in acute infections of the respiratory tract. *Respiration* 1985;48:122–6.

Freestone C, Eccles R. Assessment of the antitussive efficacy of codeine in cough associated with common cold. *J Pharm Pharmacol* 1997;49:1045–9.

Freytmuth F, Vabret A, Gouarin S, Petitjean J, Charbonneau P, Lehoux P, et al. Epidemiology and diagnosis of respiratory syncytial virus in adults. *Rev Mal Respir* 2004;21:35–42.

Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:685–92.

Gillissen A, Richter A, Oster H. Clinical efficacy of short-term treatment with extra-fine HFA beclomethasone dipropionate in patients with post-infectious persistent cough. *J Physiol Pharmacol* 2007;58 Suppl 5(Pt 1):223–32.

Girbino G, Oliani C, Lauriello G, Condoluci M. [A new anti-inflammatory-analgesic-antipyretic for the treatment of acute disease of the bronchi]. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1990;12:359–66.

Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997;278:901–4.

Gonzales R, Barrett PH, Steiner JF. The relation between purulent manifestations and antibiotic treatment of upper respiratory tract infections. *J Gen Intern Med* 1999;14:151–6.

Gonzales R, Sande MA. Uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med* 2000;133:981–91.

Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med* 2001;134:521–9.

Gonzales R, Wilson A, Crane L, et al. What's in a name? Public knowledge, attitude, and experiences with antibiotic use for acute bronchitis. *Am J Med* 2000;108:83–5.

Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001;33:757–62.

Gonzales R, Anderer T, McCulloch CE, Maselli JH, Bloom FJ, Graf TR, et al. A cluster randomized trial of decision support strategies for reducing antibiotic use in acute bronchitis. *JAMA Intern Med* 2013;173:267–73.

González Ortiz MA, Carnicero Bujarrabal M, Varela Entrecañales M. Predicción de la presencia de neumonía en el adulto con fiebre. *Med Clin (Barc)* 1995;105:521–4.

Godlee F. Open letter to Roche about oseltamivir trial data. *BMJ* 2012;345:e7305.

Goossens H, Ferech M, Vander SR, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579–87.

Greenberg SB. Respiratory viral infections in the elderly. *Antiviral Res* 1999;44:79-102.

Grijalva CG, Nuorti J P, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA* 2009;302:758–66.

Grover ML, Mookadam M, Rutkowski RH, Cullan AM, Hill DE, Patchett DC, et al. Acute respiratory tract infection: a practice examines its antibiotic prescribing habits. *J Fam Pract* 2012;61:330–5.

Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina de Familia. In: Manual de enfermedades infecciosas en Atención Primaria. Infecciones del tracto respiratorio inferior. 3ª ed. Barcelona: semFYC ediciones, 2010; p. 43–56.

Gwaltney JM Jr, Druce HM. Efficacy of brompheniramine maleate for the treatment of rhinovirus colds. *Clin Infect Dis* 1997;25:1188–94.

Gwaltney JM Jr, Winther B, Patrie JT, Hendley JO. Combined antiviral-antimediator treatment for the common cold. *J Infect Dis* 2002;186:147–54.

Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM. Respiratory syncytial virus infections in infants: quantitation and duration of shedding. *J Pediatr* 1976;89:11–5.

Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin Infect Dis* 2001;33:792–6.

Hallett JS, Jacobs RL. Recurrent acute bronchitis: the association with undiagnosed bronchial asthma. *Ann Allergy* 1985;55:568–70.

Hay AD, Wilson AD. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2002;52:401–9.

Hay AD, Wilson A, Fahey T, Peters TJ. The duration of acute cough in preschool children presenting to primary care: a prospective cohort study. *Fam Pract* 2003;20:696–705.

Heckerling PS, Tape TG, Wigton RS, Hissong KK, Leikin JB, Ornato JP, et al. Clinical prediction rule for pulmonary infiltrates. *Ann Intern Med* 1990;113:664–70.

Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003;361:51–9.

Held U, Steurer-Stey C, Huber F, Dallafior S, Steurer J. Diagnostic aid to rule out pneumonia in adults with cough and feeling of fever. A validation study in the primary care setting. *BMC Infect Dis* 2012;12:355.

Hopstaken RM, Coenen S, Butler CC, Nelemans P, Muris JW, Rinkens PE, et al. Prognostic factors and clinical outcome in acute lower respiratory tract infections: a prospective study in general practice. *Fam Pract* 2006;23:512–9.

Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343:1715–21.

Holm A, Nexoe J, Bistrup LA, Pedersen SS, Obel N, Nielsen LP, Pedersen C. Aetiology and prediction of pneumonia in lower respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2007;57:547–54.

Hopstaken RM, Muris JW, Knottnerus JA, Kester AD, Rinkens PE, 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.

Huang Y, Chen R, Wu T, Wei X, Guo A. Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of primary care studies. *Br J Gen Pract* 2013;63:787–94.

Hueston WJ. Albuterol delivered by metered-dose inhaler to treat acute bronchitis. *J Fam Pract* 1994;39:437–40.

Hummers-Pradier E, Pelz J, Himmel W, Kochen MM. Treatment of respiratory tract infections: a study in 18 general practices in Germany. *Eur J Gen Pract* 1999;5:15–20.

Jakobsen KA, Melbye H, Kelly MJ, Ceynowa C, Mölsted S, Hood K, Butler CC. Influence of CRP testing and clinical findings on antibiotic prescribing in adults presenting with acute cough in primary care. *Scand J Prim Health Care* 2010;28:229–36.

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Heneghan CJ, Hama R, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(1):CD008965.

Jiang L, Li K, Wu T. Chinese medicinal herbs for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(2):CD004560.

Johnstone KJ, Chang AB, Fong KM, Bowman RV, Yang IA. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD009305.

Jonsson JS, Gislason T, Gislason D, Sigurdsson JA. Acute bronchitis and clinical outcome three years later: prospective cohort study. *BMJ* 1998;317:1433.

Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. [Drug Research]. *Arzneimittelforschung* 2007;57:607–15.

Khalil A, Kelen G, Rothman RE. A simple screening tool for identification of community-acquired pneumonia in an inner city emergency department. *Emerg Med J* 2007;24:336–8.

Kicska G, Zhuang H, Alavi A. Acute bronchitis imaged with F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2003;28:511–2.

Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD006362.

King DE, Williams WC, Bishop L, Shechter A. Effectiveness of erythromycin in the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 1996;42:601–5.

Kravitz RL, Cope DW, Bhrany V, Leake B. Internal medicine patients' expectations for care during office visits. *J Gen Intern Med* 1994;9:75–81.

Kretzschmar M, Teunis PF, Pebody RG. Incidence and reproduction numbers of pertussis: estimates from serological and social contact data in five European countries. *PLoS Med* 2010;7:e1000291.

Kroening-Roche JC, Soroudi A, Castillo EM, Vilke GM. Antibiotic and bronchodilator prescribing for acute bronchitis in the emergency department. *J Emerg Med* 2012;43:221–7.

Linder JA, Singer DE, Stafford RS. Association between antibiotic prescribing and visit duration in adults with upper respiratory tract infections. *Clin Ther* 2003;25:2419–30.

Linder JA. Editorial commentary: antibiotics for treatment of acute respiratory tract infections: decreasing benefit, increasing risk, and the irrelevance of antimicrobial resistance. *Clin Infect Dis* 2008;47:744–6.

Linder JA, Nieva HR, Blumentals WA. Antiviral and antibiotic prescribing for influenza in primary care. *J Gen Intern Med* 2009;24:504–10.

Linder JA. Antibiotic prescribing for acute respiratory infections—Success that's way off the mark. *JAMA Intern Med* 2013;173:273–5.

Littenberg B, Wheeler M, Smith DS. A randomized controlled trial of oral albuterol in acute cough. *J Fam Pract* 1996;42:49–53.

Little P, Gould C, Williamson I, Warner G, Gantley M, Kinmonth AL. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ* 1997;315:350–2.

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 randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:3029–35.

Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, Butler CC, Godycki-Cwirko M, et al; on behalf of the GRACE consortium. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:123–9.

Llor C, Bayona C. Spanish primary healthcare physicians' knowledge of resistance of respiratory germs and antimicrobial treatment in acute bronchitis. *Eur J Gen Pract* 2004;10:88–92.

Llor C, Hernández S. Enfermedad infecciosa en atención primaria: estudio prospectivo efectuado durante todo un año. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:222–6.

Llor C, Cots JM, Bjerrum L, Cid M, Guerra G, Arranz X, et al; y grupo de estudio Happy Audit España. Prescripción de antibióticos en las infecciones del tracto respiratorio y factores predictores de su utilización. *Aten Primaria* 2010;42:28–35.

Llor C, Moragas A, Bayona C, Morros R, Pera H, Cots JM, et al. Effectiveness of anti-inflammatory treatment versus antibiotic therapy and placebo for patients with non-complicated acute bronchitis with purulent sputum. The BAAP Study protocol. *BMC Pulm Med* 2011;11:38.

Llor C, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:716–23.

Louie JK, Hacker JK, Gonzales R, Mark J, Maselli JH, Yagi S, Drew WL. Characterization of viral agents causing acute respiratory infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the influenza season. *Clin Infect Dis* 2005;41:822–8.

Macfarlane JT, Holmes WF, Macfarlane RM. Reducing reconsultations for acute lower respiratory tract illness with an information leaflet: a randomized controlled study of patients in primary care. *Br J Gen Pract* 1997;47:719–22.

Macfarlane JT, Holmes W, Gard P, Macfarlane R, Rose D, Weston V, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001;56:109–14.

Macfarlane JT, Holmes W, Gard P, Thornhill D, Macfarlane R, Hubbard R. Reducing antibiotic use for acute bronchitis in primary care: blinded, randomised controlled trial of patient information leaflet. *BMJ* 2002;324:91–4.

Macfarlane JT, Worboys M. The changing management of acute bronchitis in Britain, 1940-1970: the impact of antibiotics. *Med Hist* 2008;52:47–72.

Mainous AG 3rd, Zoorob RH, Hueston WJ. Current management of acute bronchitis in ambulatory care: the use of antibiotics and bronchodilators, *Arch Fam Med* 1996;5:79–83.

Mainous AG 3rd, Zoorob RJ, Oler MJ, Haynes DM. Patient knowledge of upper respiratory infections: implications for antibiotic expectations and unnecessary utilization. *J Fam Practice* 1997;45:75–83.

Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, van Herck K, Goossens H. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007;10:482–90.

Malo-Fumanal S, Rabanaque-Hernández MJ, Feja-Solana C, Lallana-Alvarez MJ, Armesto-Gómez J, Bjerrum L. Differences in outpatient antibiotic use between a Spanish region and a Nordic country. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013;doi: 10.1016/j.eimc.2013.10.002.

Matthys H, de Mey C, Carls C, Rys A, Geib A, Wittig T. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis: a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group trial vs cefuroxime and ambroxol. *Arzneimittelforschung* 2000;50:700–11.

Matthys H, Eisebitt R, Seith B, Heger M. Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine* 2003;10(Suppl 4):7–17.

Matthys H, Heger M. Treatment of acute bronchitis with a liquid herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* (EPs 7630): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:323–31.

Matthys H, Funk P. EPs 7630 improves acute bronchitic symptoms and shortens time to remission. Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Planta Med* 2008;74:686–92.

Matthys H, Lizogub VG, Malek FA, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 tablets in patients with acute bronchitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled

dose-finding study with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1413–22.

McDonough EA, Barrozo CP, Russell KL, Metzgar D. A multiplex PCR for detection of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydothyla pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, and *Bordetella pertussis* in clinical specimens. *Mol Cell Probes* 2005;19:314–22.

McIsaac WJ, Butler CC. Does clinical error contribute to unnecessary antibiotic use? *Med Decis Making* 2000;20:33–8.

Melbye H, Aasebø U, Straume B. Symptomatic effect of inhaled fenoterol in acute bronchitis: a placebo-controlled double-blind study. *Fam Pract* 1991;8:216–22.

Melbye H, Straume B, Aasebø U, Dale K. Diagnosis of pneumonia in adults in general practice. Relative importance of typical symptoms and abnormal chest signs evaluated against a radiographic reference standard. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:226–33.

Melbye H, Straume B, Brox J. Laboratory tests for pneumonia in general practice: The diagnostic values depend on the duration of illness. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:234–40.

Melbye H, Kongerud J, Vorland L. Reversible airflow limitation in adults with respiratory infection. *Eur Respir J* 1994;7:1239–45.

Melbye H, Aaraas I, Fleten N, Kolstrup N, Mikalsen JI. Nyttan av å teste C-reaktivt protein ved mulig nedre luftveisinfeksjon. En undersøkelse fra allmennpraksis av en hurtigtests innvirkning på antibiotikaforskrivning og sykdomsforløp hos voksne. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1995;115:1610–5.

Melbye H, Stocks N, Point of care testing for C-reactive protein. A new path for Australian GPs? *Austr Fam Physician* 2006;35:513–6.

Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997;278:1440–5.

Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena Caamaño M, et al. Antimicrobial treatment of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: 2007 consensus statement. *Arch Bronconeumol* 2008;44:100–8.

Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri S, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012;39:1354–60.

Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000;160:3243–7.

Moore M, Little P, Rumsby K, Kelly J, Watson L, Warner G, Fahey T, Williamson I. Predicting the duration of symptoms in lower respiratory tract infection. *Br J Gen Pract* 2008;58:88–92.

Moragas A, Llor C, Gabarrús A, Miravittles M. Reliability of a self-administered diary of symptoms for assessing the evolution of acute bronchitis. *Arch Bronconeumol* 2012;48:261–2.

Morice A, Abdul-Manap R. Drug treatments for coughs and colds. *Prescriber* 1998;9:74–9.

Morice AH, McGarvey L, Pavord I, et al. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006;61:I1–I24.

Mosser AG, Vrtis R, Burchell L, Lee WM, Dick CR, Weisshaar E, et al. Quantitative and qualitative analysis of rhinovirus infection in bronchial tissues. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:645–51.

Mwachari CWNV, Nguti R, Park DR, Park DR, Sanguli L, Cohen CR. Validation of a new clinical scoring system for acute bronchitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1253–9.

Nduba VN, Mwachari CW, Magaret AS, Park DR, Kigo A, Hooton TM, et al. Placebo found equivalent to amoxicillin for treatment of acute bronchitis in Nairobi, Kenya: a triple blind, randomised, equivalence trial. *Thorax* 2008;63:999–1005.

Ochoa C, Eiros JM, Inglada L, Vallano A, Guerra L. Assessment of antibiotic prescription in acute respiratory infections in adults. The Spanish Group on Antibiotic Treatments. *J Infect* 2000;41:73–83.

Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, Udoh EE. Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD007094.

Papadopoulos NG, Psarras S, Manoussakis E, Saxoni-Papageorgiou P. The role of respiratory viruses in the origin and exacerbations of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:39–44.

Patel AR, Hurst JR, Wedzicha JA. The potential value of biomarkers in diagnosis and staging of COPD and exacerbations. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:267–75.

Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CM Jr. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:1140–6.

Petersen I, Johnson AM, Islam A, Duckworth G, Livermore DM, Hayward AC. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ* 2007;335:982.

Phillips TG, Hickner J. Calling acute bronchitis a chest cold may improve patient satisfaction with appropriate antibiotic use. *J Am Board Fam Pract* 2005;18:459–63.

Picazo JJ, Pérez-Cecilia E, Herreras A; Grupo DIRA en Medicina Interna y Neumología. Estudio de las infecciones respiratorias en el adulto ingresado en servicios de medicina interna y neumología. Estudio DIRA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:180–7.

Ponsioen BP, Hop WC, Vermue NA, Dekhuijzen PN, Bohnen AM. Efficacy of fluticasone on cough: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2005;25:147–52.

Pornsuriyasak P, Charoenpan P, Vongviva K, Thakkinstian A. Inhaled corticosteroid for persistent cough following upper respiratory tract infection. *Respirology* 2005;10:520–4.

Pratter MR. Cough and the common cold: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(Suppl 1):72–4.

Raherison C, Poirier R, Daurès JP, Romand P, Grignet JP, Arsac P, et al. Lower respiratory tract infections in adults: non-antibiotic prescriptions by GPs. *Respir Med* 2003;97:995–1000.

Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012;366:1881–90.

Reiner M. Nimesulide and antibiotics in the treatment of acute infections of the respiratory tract. *Curr Med Res Opin* 1983;8:487–92.

Rohani P, Drake JM. The decline and resurgence of pertussis in the US. *Epidemics* 2011;3:183–8.

Romero Vivas J, Rubio Alonso M, Corral O, Pacheco S, Agudo E, Picazo JJ. Infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15:289–98.

Rotaeche del Campo R, Vicente Anza D, Mozo Avellanad C, Etxeberria Agirre A, López Navares L, Olasagasti Caballero C, et al. Idoneidad de la prescripción antibiótica en atención primaria en la Comunidad Autónoma Vasca. *Aten Primaria* 2001;27:642–8.

Saldías P, Cabrera D, de Solminihac I, Hernández P, Gederlini A, Díaz A. Valor predictivo de la historia clínica y examen físico en el diagnóstico de neumonía del adulto adquirida en la comunidad. *Rev Med Chile* 2007;135:143–52.

Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2011;13:1–38.

Scherl ER, Riegler SL, Cooper JK. Doxycycline in acute bronchitis: a randomized double-blind trial. *J Ky Med Assoc* 1987;85:539–41.

Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011;171:1322–31.

Seamark DA, Backhouse SN, Powell R. Field-testing and validation in a primary care setting of a point-of-care test for C-reactive protein. *Ann Clin Biochem* 2003;40(Pt 2):178–80.

Sevilla-Sánchez D, Soy-Muner D, Soler-Porcar N. Usefulness of macrolides as anti-inflammatory in respiratory diseases. *Arch Bronconeumol* 2010;46:244–54.

Shadram MN, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR. A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. *J Altern Compliment Med* 2010;16:787–93.

Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007-09. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:234–40.

Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008;47:735–43.

Smeets HM, Kuyvenhoven MM, Akkerman AE, Welschen I, Schouten GP, van Essen GA, et al. Intervention with educational outreach at large scale to reduce antibiotics for respiratory tract infections: a controlled before and after study. *Fam Pract* 2009;26:183–7.

Smith RP, Lipworth BJ. C-Reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;107:1028–31.

Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD000245.

Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(4):CD001831.

Smucny J, Becker L, Glazier R. Beta2-agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001726.

Snow V, Mottur-Pilson C, Gonzales R; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; Centers for Disease Control; Infectious Diseases Society of America. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. *Ann Intern Med* 2001;134:518–20.

Sperber SJ, Sorrentino JV, Riker DK, Hayden FG. Evaluation of an alpha agonist alone and in combination with a nonsteroidal antiinflammatory agent in the treatment of experimental rhinovirus colds. *Bull N Y Acad Med* 1989;65:145–60.

Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R. Delayed antibiotics for symptoms and complications of respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD004417.

Stanton N, Hood K, Kelly MJ, Nuttall J, Gillespie D, Verheij T, et al. Are smokers with acute cough in primary care prescribed antibiotics more often, and to what benefit? An observational study in 13 European countries. *Eur Respir J* 2010;35:761–7.

Steurer J, Held U, Spaar A, Bausch B, Zoller M, Hunziker R, et al. A decision aid to rule out pneumonia and reduce unnecessary prescriptions of antibiotics in primary care patients with cough and fever. *BMC Med* 2011;9:56.

Stockley RA, Hill SL, Morrison HM, Starkie CM. Elastolytic activity of sputum and its relation to purulence and to lung function in patients with bronchiectasis. *Thorax* 1984;39:408–13.

Storring RA. Antibiotics for coughs and colds. Hello, virus. *BMJ* 2008;337:a1144.

Stott NC, West RR. Randomised controlled trial of antibiotics in patients with cough and purulent sputum. *Br Med J* 1976;2:556–9.

Strauss RA. Treatment of postviral nonasthmatic cough with corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2013;doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.03.004>.

Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales: a practical guide to their development and use. Nueva York: Oxford University Press, 1989.

Summerton N. Making a diagnosis in primary care: symptoms and context. *Br J Gen Pract* 2004;54:570–1.

Tabali M, Ostermann T, Jeschke E, Witt CM, Matthes H. Adverse drug reactions for CAM and conventional drugs detected in a network of physicians certified to prescribe CAM drugs. *J Manag Care Pharm* 2012;18:427–38.

Tay LH. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings: Summaries of Nursing Care-Related Systematic Reviews from the Cochrane Library. *Int J Evid Based Healthc* 2013;11:142–3.

Therneau TM, Grambsch PM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994;81:515–26.

Thiadens HA, de Bock GH, Dekker FW, Huysman JA, van Houwelingen JC, Springer MP, et al. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *BMJ* 1998;316:1286–90.

Timmer A, Günther J, Motschall E, Rücker G, Antes G, Kern WV. *Pelargonium sidoides* extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD006323.

US Centers for Disease Control and Prevention. Physician Information Sheet on Acute Cough Illness (Acute Bronchitis). Accesible en:
www.cdc.gov/getsmart/campaign-materials/info-sheets/adultacute-cough-illness.html

Vallano Ferraz A, Danés Carreras I, Ochoa Sangrador C. Tratamiento antimicrobiano de las infecciones bronquiales en los servicios de urgencias hospitalarios. *An Pediatr (Barc)* 2004;61:143–9.

van der Velden AW, Pijpers EJ, Kuyvenhoven MM, Tonkin-Crine SK, Little P, Verheij TJ. Effectiveness of physician-targeted interventions to improve antibiotic use for respiratory tract infections. *Br J Gen Pract* 2012;62:801–7.

van Vugt SF, Butler CC, Hood K, Kelly MJ, Coenen C, Goossens H, et al. Predicting benign course and prolonged illness in lower respiratory tract infections: a 13 European country study. *Fam Pract* 2012;29:131–8.

Verheij TJM, Hermans J, Mulder JD. Effects of doxycycline in patients with acute cough and purulent sputum – a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Gen Pract* 1994;44:400–4.

Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Cough and cold medication use by US children, 1999-2006: Results from the Slone survey. *Pediatrics* 2008;122:e323–e329.

von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2002;2:744–50.

Walsh JJ, Dietlein LF, Low FN, Burch GE, Mogabgab WJ. Bronchotracheal response in human influenza. Type A, Asian strain, as studied by light and electron microscopic examination of bronchoscopic biopsies. *Arch Intern Med* 1961;108:376–88.

Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al; APERT Study Group. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353:1555–63.

Watson L, Little P, Moore M, Warner G, Williamson I. Validation study of a diary for use in acute lower respiratory tract infection. *Fam Pract* 2001;18:553–4.

Wenzel RP, Fowler AA. Acute bronchitis. *N Engl J Med* 2006;355:2125–30.

Williamson HA Jr. A randomized, controlled trial of doxycycline in the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 1984;19:481–6.

Williamson HA Jr. Pulmonary function tests in acute bronchitis: evidence for reversible airway obstruction. *J Fam Pract* 1987;25:251–6.

Wilson AA, Crane LA, Barrett PH, Gonzales R. Public beliefs and use of antibiotics for acute respiratory illness. *J Gen Intern Med* 1999;14:658–62.

Winther B, Mygind N. The therapeutic effectiveness of ibuprofen on the symptoms of naturally acquired common colds. *Am J Rhinol* 2001;15:239–42.

Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV, Boyko EJ. Diagnosing pneumonia by physical examination. *Arch Intern Med* 1999;159:1082–7.

Wood J, Butler CC, Hood K, Kelly MJ, Verheij T, Little P, et al. Antibiotic prescribing for adults with acute cough/lower respiratory tract infection: congruence with guidelines. *Eur Respir J* 2011;38:112–8.

Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl. 6):E1–59.

Worrall G. Acute bronchitis. *Can Fam Physician* 2008;54:238–9.

Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Zeldin MH. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA* 1995;273:1044.

Yagüe A. Variabilidad en la prescripción de antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:78–84.

Yale SH, Liu K. Echinacea purpurea therapy for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2004;164:1237–41.

Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl. 6):E1–59.

Worrall G. Acute bronchitis. *Can Fam Physician* 2008;54:238–9.

Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Zeldin MH. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA* 1995;273:1044.

Yagüe A. Variabilidad en la prescripción de antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20;78–84.

Yale SH, Liu K. Echinacea purpurea therapy for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2004;164:1237–41.

ANEXOS

ANEXO 1. Carátula del protocolo del estudio, publicado en la revista *BMC*

Pulmonary Medicine

Llor et al. *BMC Pulmonary Medicine* 2011, 11:38
<http://www.biomedcentral.com/1471-2466/11/38>



STUDY PROTOCOL

Open Access

Effectiveness of anti-inflammatory treatment versus antibiotic therapy and placebo for patients with non-complicated acute bronchitis with purulent sputum. The BAAP Study protocol

Carl Llor^{1*}, Ana Moragas², Carolina Bayona³, Rosa Morros⁴, Helena Pera⁴, Josep M Cots⁵, Yvonne Fernández², Marc Miravittles⁶ and Albert Boada⁷

Abstract

Background: Acute bronchitis is one of the most prevalent respiratory infections in primary care, and in more than 90% of the cases antibiotics are prescribed, mainly when purulent expectoration is present. However, this process is usually viral in origin and the benefits of antibiotic treatment are marginal. On the other hand, in recent years bronchitis has been considered more as an inflammatory than an infectious process. Thus, the aim of this study is to evaluate the clinical effectiveness of a schedule of an oral anti-inflammatory compared with an antibiotic regimen and another group assigned to receive a placebo.

Methods and design: A total of 420 patients from 15 to 70 years of age with no associated comorbidity, presenting respiratory tract infection of at least one week of evolution, with cough as the predominant symptom, the presence of purulent expectoration and at least one other symptom of the respiratory tract (dyspnoea, wheezing, chest discomfort or pain), with no alternative explanation such as pneumonia, will be included in a prospective, randomised and controlled, clinical trial with placebo. The patients will be randomised to receive one of three treatments: ibuprofen, amoxicillin and clavulanic acid or placebo for 10 days. The main outcome measure is the number of days with frequent cough defined by the symptom diary with a score of 1 or more.

Discussion: This trial is designed to evaluate the number of days with frequent cough with anti-inflammatory treatment compared with antimicrobial treatment and placebo in previously healthy patients with a clinical picture of acute bronchitis and purulent expectoration. It is hypothesized that anti-inflammatory treatment is more effective than antibiotic treatment to reduce cough, which is the most disturbing symptom for patients with this infection.

Trial registration ISRCTN07852892

Background

Acute bronchitis is a clinical term which implies a self-limiting infection of the large airways and is characterized by clinical manifestations of cough without pneumonia [1]. This process affects approximately 5% of adults annually with a greater incidence in the winter. It accounts for 9.4% of the infections attended by family

physicians [2]. Acute bronchitis is mainly a viral infection [3,4]. The role of bacteria in this infection continues to be controversial since bronchial biopsies have never demonstrated bacterial invasion. In some cases atypical germs may be involved including *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* [1,5].

It is thought that acute bronchitis reflects an inflammatory response to infections of the epithelium of the bronchi. Microscopic examination demonstrates a thickening of the bronchial and tracheal mucosa corresponding

* Correspondence: carles.ller@urv.cat

¹ University Rovira i Virgili. Primary Healthcare Centre Jaume I, Tarragona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



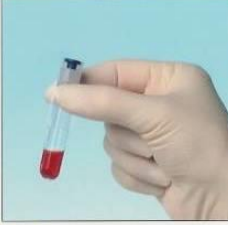

ANEXO 2. Instrucciones de utilización de la máquina QuikRead CRP®

Orion Diagnostica




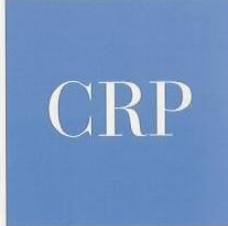
Instructions for use

QuikRead®

Preparation
Read the card.



- 1** Dispense 1 ml of buffer into the cuvette.
- 2** Add 20 µl of whole blood.
- 3** Put the cap on and mix gently (not upside-down). Put the cuvette into the measurement well.



- 4** Blank measurement max. 40 seconds. Add the CRP-reagent by pressing down the inner
- 5** Take out the cuvette and mix vigorously (back and forth) to dissolve the reagent.
- 6** Put the cuvette back into the measurement well. The CRP result is displayed within 2 minutes.

Orion Diagnostica
Orion Corporation Orion Diagnostica

ANEXO 4. Carátula del estudio de validación del diario de síntomas, publicado en la revista *Archivos de Bronconeumología*

Arch Bronconeumol. 2012;48(7):261-264



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Cartas al Director

Fiabilidad de un diario de síntomas autoadministrado para evaluar la evolución de la bronquitis aguda

Reliability of a Self-Administered Diary of Symptoms for Assessing the Evolution of Acute Bronchitis

Sr. Director:

La bronquitis aguda es una entidad muy prevalente en atención primaria, y representa aproximadamente el 10% de todas las infecciones que atiende el médico de familia¹. La tos es el síntoma principal y persiste entre 10 y 20 días en una bronquitis aguda no complicada en un paciente sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aunque algunas veces puede persistir hasta 4 semanas. Hasta la fecha, pocos estudios se han efectuado para conocer la duración de los síntomas con la utilización de diarios. En un estudio publicado recientemente se observó mediante un diario de 14 ítems que la mediana de tiempo hasta que el paciente puntuara 0 en todos los síntomas era de 22 días². En este caso se usó un diario con 6 síntomas, en el que los pacientes puntuaban su estado en una escala de 7 puntos. En otros estudios se han utilizado cuestionarios rellenos por el profesional sanitario. El más conocido es el *Bronchitis Symptom Score*, que utiliza 5 características (tos, esputo, roncus/crepitanes, dolor torácico y disnea)³. Sin embargo, este diario no puede ser relleno por el propio paciente. Por el contrario, la limitación fundamental de los diarios de síntomas autoadministrados es que, en general, no se completan adecuadamente porque o bien contienen muchas preguntas o son difíciles de entender.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se empleó un diario corto de síntomas conocido como *Acute Bronchitis Severity Score* (ABSS)⁴. Este diario tiene en cuenta 5 síntomas: gravedad de la enfermedad (muy leve, leve, moderada, grave y muy grave), tos durante el día (de 0 a 2 veces, 3-5 veces, 6-10 veces, 11-20 veces y más de 20 veces), tos durante la noche (igual que en el caso anterior), limitación en la actividad diaria (nula, leve, moderada, grave y muy grave) y sensación de fiebre (nula, leve, moderada, grave y muy grave). Su versión original en inglés fue validada en 2007⁵. En este estudio planteamos el objetivo de conocer la fiabilidad de este diario en versión española. Para ello, realizamos el presente

estudio en un centro de salud, en el que participaron pacientes diagnosticados de bronquitis aguda no complicada con expectoración purulenta a los que entregamos este diario de síntomas, explicando previamente cómo relleno, y recomendamos que lo completaran diariamente antes de acostarse. La versión española del ABSS derivó de la traducción y retrotraducción de la escala original en inglés. Antes de que el paciente nos entregara el diario lo llamábamos un día por teléfono y se pasaban las mismas preguntas sin que el paciente tuviera el diario a su alcance (prueba test-retest). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Comité de Ética de la Fundació d'Atenció Primària Jordi Gol i Gurina. Se analizó la consistencia interna mediante el cálculo del coeficiente α de Cronbach, el cual toma valores entre 0 y 1, y que se utilizó para evaluar la homogeneidad de los distintos ítems del diario. Además, se analizó la estabilidad temporal con el análisis de fiabilidad test-retest de cada uno de los ítems anotados en el diario por el paciente y los registrados por el médico mediante llamada telefónica. Para su análisis se utilizó el coeficiente de correlación intraclase (CCI), con valores que oscilan entre 0, en una situación de ausencia de concordancia entre mediciones, y 1, en una situación de concordancia perfecta, y se calcularon los límites inferior y superior con intervalo de confianza del 95%.

Se reclutó consecutivamente a 86 pacientes. La edad media fue de 52,4 (6,3) años, con un 54,7% de mujeres. La mayoría de llamadas telefónicas se realizó el tercer día (38 casos, 44,2%), con un rango que oscilaba entre los días 1 y 22. El análisis de consistencia interna presentó un α de Cronbach de 0,79 y ningún ítem incrementaba la α cuando se extrajo de la escala. En cuanto a la estabilidad temporal, en una escala cualitativa, los CCI para los 5 ítems resultaron ser buenos (para la gravedad de la enfermedad) o muy buenos (para el resto de preguntas) (tabla 1), ya que en este último grupo los CCI fueron superiores al 90%⁶. La homogeneidad o consistencia interna de la escala puede considerarse buena, el alfa de Cronbach fue de casi 0,8, y se observó que todos los ítems contribuyen a mejorar este coeficiente. Quedaría por realizar un estudio de validación del diario y estudiar si este instrumento sirve para discriminar individuos con distinta gravedad, aunque en esta patología no existe un patrón de referencia aceptado con el cual comparar las respuestas del diario. De todas formas, este estudio sugiere que la utilización

Tabla 1
Resultados de las preguntas del diario de síntomas y fiabilidad

Ítem	n	Diario auto-cumplimentado; media (DE)	Preguntas hecha por teléfono; media (DE)	CCI (IC 95%)
Gravedad de la enfermedad	86	2,3 (0,8)	2,2 (0,9)	0,86 (0,79-0,91)
Tos durante el día	86	3,2 (1,2)	3,1 (1,3)	0,91 (0,87-0,94)
Tos durante la noche	86	2,6 (1,4)	2,5 (1,4)	0,96 (0,94-0,97)
Limitación de la actividad diaria	86	1,9 (0,9)	1,7 (0,9)	0,91 (0,87-0,94)
Sensación de fiebre	86	1,5 (0,8)	1,5 (0,8)	0,95 (0,92-0,97)

n: número de casos; DE: desviación estándar; CCI: coeficiente de correlación intraclase; IC: intervalo de confianza.

ANEXO 5. Formulario de recogida de datos

INSTRUCCIONS GENERALS PER OMLIR EL FORMULARI

Aquest imprès permet entrar les dades a un programa de reconeixement de caràcters escrits.

Els camps numèrics han d'estar omplerts amb números i adaptar-se al màxim possible a una d'aquestes possibilitats: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0

Els camps d'opcions s'han de completar amb una creu Sí No

Si us plau, escrigui en MAJÚSCULES i lletra clara.

Codi Pacient

--	--	--	--	--	--	--	--

Criteris d'inclusió

- | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Tenir entre 18 i 70 anys | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |
| Tos símptoma predominant | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |
| Infecció del tracte respiratori < 1 setmana durada | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |
| Expectoració purulenta < 1 setmana durada | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |
| Almenys algun dels següents símptomes (dispnea, sibilants, disconfort toràcic o dolor) | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |

Criteris d'exclusió

- | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Pneumònia (Demandar radiografia de tòrax) | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |
| Signes d'infecció greu: confusió, taquipnea > 25 resp/min, taquicàrdia > 120 | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |
| Antecedents d'hemorràgia digestiva o intolerància al tractament | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |
| Hipersensibilitat als betalactàmics o intolerància a l'amoxicil·lina i àcid clavulànic | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |
| Intolerància a la lactosa | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |
| Embaràs, alletament o dones en edat fèrtil que no utilitzen mètodes | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |
| Presa d'antibiòtics o antiinflamatoris o corticoides en les dues setmanes prèvies | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |
| Comorbiditat associada: asma, MPOC, immunosupressió o presa de fàrmacs immunosupressors | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |
| Situació d'urgència | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |
| Institucionalitzats | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |
| Subjectes incapaços d'atorgar el seu consentiment informat | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No |

VISITA INICIAL (Visita 0)

Data visita inicial
(dd/mm/aaaa)

	/		/				
--	---	--	---	--	--	--	--

Dades personals

Data naixement (dd/mm/aaaa)

	/		/				
--	---	--	---	--	--	--	--

Sexe Home Dona

Fuma o ha fumat en el passat?

No fuma Exfumador Fumador

En cas que fumi o hagi fumat:

Duració (en anys) del període com a fumador

--	--

Nombre de cigarretes diàries

--	--

Diabetis mellitus Sí No

Cardiopatia isquèmica Sí No

Insuficiència cardíaca Sí No

Tractament instaurat

Mucolítics / Expectorants Sí No

Antihistamínics Sí No

Broncodilatadors Sí No

Antitussigens Sí No

Analgèsics Sí No

Clínica

Quants dies fa que té tos?

--

 dies

Color d'esput declarat pel pacient

Mucós Groc Groc-verdós

Augment clar de la dispnea Sí No

Sibilants a l'auscultació Sí No

Disconfort toràcic Sí No

Febre (>38°C) Sí No

S'ha fet radiografia de tòrax? Sí No

PCR: < 8 mg/L

(OPCIONAL) >= 8 mg/L Especificar::

--	--

 mg/L

Medicació d'estudi entregada

Número de pot / pacient

--	--	--	--

Data d'entrega (dd/mm/aaaa)

	/		/				
--	---	--	---	--	--	--	--

EVOLUCIÓ

Visita 1 (dia 2-4)

Data visita 1
(dd/mm/aaaa)

 / /

Evolució:

- Millora (seguir amb el tractament)
 Fracàs (finalització de l'estudi)

Medicació d'estudi entregada (en cas de finalització)

Ha retornat els comprimits sobrants? Sí No

En cas de fracàs, quins en són els motius?

- No presentat Empitjorament Efectes adversos

Nombre de comprimits sobrants:

Visita 2 (dia 11-13) (omplir en cas de no haver finalitzat anteriorment)

Data visita 2
(dd/mm/aaaa)

 / /

Evolució:

- Millora (resolució parcial però no necessita canviar el tractament instaurat. Citar el dia 30)
 Curat (resolució dels criteris d'inclusió)
 Fracàs (finalització de l'estudi)

Medicació d'estudi entregada

Ha retornat els comprimits sobrants? Sí No

En cas de fracàs, quins en són els motius?

- No presentat Empitjorament Efectes adversos

Nombre de comprimits sobrants:

Visita 3 (dia 30 aprox.) (omplir en cas de no haver finalitzat anteriorment)

Data visita 3
(dd/mm/aaaa)

 / /

Evolució:

- Millora (resolució parcial però no necessita canviar el tractament instaurat)
 Curat (resolució dels criteris d'inclusió)
 Fracàs

En cas de fracàs, quins en són els motius?

- No presentat Empitjorament

EFFECTES ADVERSOS (si se n'observen)

Efecte advers 1

Data d'inici
(dd/mm/aaaa)

 / /

Data finalització
(dd/mm/aaaa)

 / /

Quin ha estat l'efecte advers

- Nàusees Mareig
 Vòmits Cefalea
 Diarrees Astènia
 Dispèpsia Picor
 Úlcera Candidiàsis
 Abdominàlgia Altres. Especificar: _____
 Urticària

Quin és el grau de relació de l'efecte advers amb la medicació d'estudi?

- No relacionat Improbable Probable Definitiva

Quina és la intensitat de l'efecte advers?

- Lleu Moderat Sever

S'ha realitzat
algun tractament?

- Sí No

Quin? _____

Efecte advers 2

Data d'inici
(dd/mm/aaaa)

 / /

Data finalització
(dd/mm/aaaa)

 / /

Quin ha estat l'efecte advers

- Nàusees Mareig
 Vòmits Cefalea
 Diarrees Astènia
 Dispèpsia Picor
 Úlcera Candidiàsis
 Abdominàlgia Altres. Especificar: _____
 Urticària

Quin és el grau de relació de l'efecte advers amb la medicació d'estudi?

- No relacionat Improbable Probable Definitiva

Quina és la intensitat de l'efecte advers?

- Lleu Moderat Sever

S'ha realitzat
algun tractament?

- Sí No

Quin? _____

Efecte advers 3

Data d'inici
(dd/mm/aaaa)

 / /

Data finalització
(dd/mm/aaaa)

 / /

Quin ha estat l'efecte advers

- Nàusees Mareig
 Vòmits Cefalea
 Diarrees Astènia
 Dispèpsia Picor
 Úlcera Candidiàsis
 Abdominàlgia Altres. Especificar: _____
 Urticària

Quin és el grau de relació de l'efecte advers amb la medicació d'estudi?

- No relacionat Improbable Probable Definitiva

Quina és la intensitat de l'efecte advers?

- Lleu Moderat Sever

S'ha realitzat
algun tractament?

- Sí No

Quin? _____

ANEXO 6. Aprobación del estudio por el Comité Ético



INFORME DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Gemma Rodríguez Palomar, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Jordi Gol i Gurina,

CERTIFICA :

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor Institut Català de la Salut (Ramon Morera) para que se realice el ensayo clínico código de protocolo del promotor E07/90333 versión final de fecha 30 de Noviembre de 2007 y nº EUDRACT 2007-006727-12 titulado **“Efectividad del tratamiento antiinflamatorio versus antibioterapia y placebo en pacientes con bronquitis aguda no complicada con expectoración purulenta”**

El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos versión 1 de fecha 30/11/07 y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

ANEXO 7. Beca por parte del Fondo de Investigación Sanitaria



Investigador Ppal.: MORAGAS MORENO, ANA

Expte: EC07/90333

Centro realización: CAP JAUME I

Centro solicitante: IDIAP JORDI GOL

Proyecto:

EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO
ANTIINFLAMATORIO VERSUS ANTIBIOTERAPIA Y
PLACEBO EN PACIENTES CON BRONQUITIS
AGUDA NO COMPLICADA CON EXPECTORACIÓN
PURULENTO

ANUALIDAD	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	Total
Personal	0	0	0	0
Bienes y Servicios	45.000	2.000	0	47.000
Viajes y Dietas	800	1.500	0	2.300
Subtotal	45.800	3.500	0	49.300
21% gastos generales	9.618,00	735,00	0,00	10.353,00
TOTAL	55.418,00	4.235,00	0,00	59.653,00

Duración (años): 2

Personal Contratado con cargo al proyecto:

Licenciado: 0

Diplomado: 0

Técnico FP: 0

EQUIPO INVESTIGADOR

CATEGORIA

ANTON VALENTI, RAMON

CO

COTS YAGO, JOSEP MARIA

CO

ROZA FERNANDEZ, CRISTINA DE LA

CO

BAYONA FARO, CAROLINA

CO

MIRAVITLLES FERNANDEZ, MARCOS

CO

ANEXO 8. Hoja de información para el paciente

Efectividad del tratamiento antiinflamatorio versus antibioterapia y placebo en pacientes con bronquitis aguda no complicada con expectoración purulenta

Código del promotor: E07/90333

Promotor: Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol Fundació
Jordi Gol i Gurina, Barcelona

Nos dirigimos a Usted para informarle sobre un estudio de investigación al que se la invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación de Atención Primaria y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo con la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan sólo que Usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello, lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar de decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento

El mejor tratamiento para la bronquitis aguda, la infección que Ud. presenta, no se conoce. Se sabe, sin embargo, que algunos tratamientos pueden administrarse para conseguir aliviar algunos de los síntomas o signos de esta enfermedad, como por ejemplo, aliviar el malestar general, la tos, la mucosidad, la fiebre que a veces puede presentarse, o la dificultad para respirar en casos más importantes. Se dice que se trata de una enfermedad infecciosa, ya que es un virus el agente infeccioso que acostumbra a causar este proceso, pero también una enfermedad inflamatoria, ya que este agente infeccioso origina una inflamación de la mucosa, causando los síntomas que Ud. presenta. Muchas veces se pueden administrar tratamientos para estas dos causas, algunas veces se dan antibióticos y otras veces se pueden dar antiinflamatorios pero con la evidencia disponible en la actualidad no sabemos cuál de los dos tratamientos es mejor ni tampoco sabemos si éstos son mejores que el no dar nada para estas dos causas. Para ello, queremos probar cuál de estas dos estrategias, además del placebo, es más beneficiosa para los pacientes con bronquitis aguda. Verá que se le hace entrega de un recipiente con 33 comprimidos, pero ni el médico ni Usted sabrán cuál es el tratamiento que va a recibir, puesto que en todos los casos se tratan de comprimidos de

color blanco y del mismo tamaño. Usted tiene la misma probabilidad de recibir cualquiera de los tres tratamientos; en cualquier caso, éste debe tomarse cada 8 horas durante un total de 10 días (quedan 3 comprimidos de sobra por si se le extravía algún comprimido). Piense que estos tratamientos se utilizan ampliamente para tratar infecciones respiratorias y acostumbran a ser bien tolerados, con mínimos riesgos.

En total, se reclutarán 420 pacientes con bronquitis aguda. En la primera visita se le efectuará un análisis con una gota de sangre de su dedo (proteína C reactiva) y puede que se le pida una radiografía de tórax si su médico lo encuentra justificado. En esta primera visita se le hará entrega de un diario de síntomas, para que Ud. apunte cada día en éste último cómo se ha encontrado. Deberá volver a su médico en las visitas que éste le indique, tres más además de esta primera. En la tercera visita deberá entregar el diario de síntomas que Ud. habrá cumplimentado mientras Usted tenga algún síntoma. Piense que habitualmente el médico cita varias veces más a un paciente, que como Ud. padece una bronquitis aguda y expectoración purulenta, para comprobar la evolución del proceso, por lo que no debe pensar que por el hecho de participar en el estudio es sometido a muchas más pruebas o a más visitas. En cualquiera de estas visitas Ud. deberá notificar a su médico cualquier problema que Ud. haya presentado con la medicación que se le ha dado; de todas formas y tal como le hemos comentado anteriormente, la probabilidad de efectos adversos con esta medicación es mínimo puesto que se trata de una medicación ampliamente prescrita por los médicos en nuestro país y se hallan comercializados en España desde hace varias décadas. Los resultados del estudio ayudarán a mejorar el uso de los antibióticos y a disminuir el aumento de resistencias que presentan muchos gérmenes. El tratamiento antibiótico utilizado puede dar en algunos casos descomposición de vientre y un poco de diarrea; el tratamiento antiinflamatorio puede dar lugar también en un porcentaje pequeño de casos un poco de gastritis o de dolor en el estómago. Por ello, se recomienda en todos los casos que el tratamiento se tome después de las comidas principales, intentando que éstas se distribuyan a intervalos regulares durante el tiempo que Ud. está despierto. Piense además que estos efectos secundarios no permiten distinguir lo que Ud. ha tomado. Aunque el objetivo de este estudio es el de observar si alguno de estos dos tratamientos activos es más eficaz, puede ser que Ud. no presente ningún beneficio adicional con su participación en este estudio, porque, o bien, le ha tocado el tratamiento inerte (el placebo), o bien, porque el tratamiento antibiótico o antiinflamatorio no le beneficie en su caso en particular. El médico le prescribirá además medicamentos para aliviar los síntomas que Ud. padece, como expectorantes, antitusígenos, mucolíticos, inhaladores o antipiréticos, que Ud. deberá tomar según las instrucciones del profesional sanitario.

El promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente y que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de

diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, Usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio podrá relacionar dichos datos con Usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo urgencia médica o requerimiento legal. Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, CIP, etc. En el caso de se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país. El acceso a la información personal quedará restringido al médico del estudio, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio. Su participación en el estudio no le supondrá a Ud. ningún gasto. Además, no tiene que pagar la medicación que se le entrega en el recipiente en la consulta. Sólo tendrá que pagar, si Ud. es activo, la medicación que su médico le prescriba con receta oficial, al igual que sucedería en caso que Ud. no participara en este estudio.

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible. Si Usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir que se borren sus datos anteriores. También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la mediación en estudio o porque se consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, Usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

ANEXO 9. Consentimiento informado escrito

Yo,.....(nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por: (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarse del estudio:

- 1- Cuando quiera.
- 2- Sin tener que dar explicaciones.
- 3- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información

Fecha

Firma del paciente

ANEXO 10. Lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorio (guía CONSORT)

Sección/tema	Ítem de la lista	Página
Título y resumen		
	Identificado como un ensayo aleatorio en el título	Cubierta
	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo	i-vi
Introducción		
<i>Antecedentes y objetivos</i>	Antecedentes científicos y justificación	2-24
	Objetivos específicos o hipótesis	26
Métodos		
<i>Diseño del ensayo</i>	Descripción del diseño del ensayo (por ejemplo, paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	28
	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo y su justificación	No aplicable
<i>Participantes</i>	Criterios de selección de los participantes	28-30
	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	28,29
<i>Intervenciones</i>	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación	32-34
<i>Resultados</i>	Especificación <i>a priori</i> de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias	34,35
	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo y motivos de las modificaciones	No aplicable
<i>Tamaño muestral</i>	Cómo se determinó el tamaño muestral	37,38
	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	No aplicable
Aleatorización		
<i>Generación de la secuencia</i>	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	31
	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	31

<i>Mecanismo de ocultación de la asignación</i>	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria	31
<i>Implementación</i>	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	31
<i>Enmascaramiento</i>	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones y de qué modo	31
	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	31
<i>Métodos estadísticos</i>	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	38,39
	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	38,39
Resultados		
<i>Flujo de participantes</i>	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	42
	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	42,43
<i>Reclutamiento</i>	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	28
	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	No aplicable
<i>Datos basales</i>	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	44,45
<i>Números analizados</i>	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	42-46
<i>Resultados y estimación</i>	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el	48-61

tamaño del efecto estimado e intervalos de confianza		
	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto	50,55
<i>Análisis secundarios</i>	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados	52-61
<i>Daños</i>	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo	61-64
Discusión		
<i>Limitaciones</i>	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión	66-69
<i>Generalización</i>	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	66-87
<i>Interpretación</i>	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños	66-87
Otra información		
<i>Registro</i>	Número de registro y nombre del registro de ensayos	ii,iv,vi,36
<i>Protocolo</i>	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	Current Controlled Trials Limited
<i>Financiación</i>	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos)	131

Organismos financiadores y facilitadores



RESUMEN

Fundamento. La bronquitis aguda es una de las infecciones respiratorias más frecuentes en atención primaria y en más de la mitad de los casos se prescriben antibióticos, principalmente cuando hay expectoración purulenta. Sin embargo, este proceso presenta un origen mayoritariamente viral y el beneficio del tratamiento antibiótico es marginal. En los últimos años la bronquitis se considera más un proceso inflamatorio que un proceso infeccioso.

Objetivo. Evaluar la eficacia clínica del tratamiento antiinflamatorio oral o antibiótico comparado con placebo en la resolución de la tos en pacientes con bronquitis aguda no complicada y expectoración purulenta.

Diseño. Ensayo clínico aleatorio, controlado con placebo, simple ciego, paralelo y multicéntrico, realizado de octubre de 2009 a enero de 2012.

Emplazamiento. Nueve centros de salud de Cataluña.

Sujetos. Pacientes de 18 a 70 años con síntomas de infección del tracto respiratorio de menos de una semana de duración, con tos como síntoma predominante, presencia de expectoración purulenta y al menos otro síntoma del tracto respiratorio inferior (disnea, sibilancias, disconfort o dolor torácico). Se excluyeron a los pacientes que habían tomado antibiótico, antiinflamatorios o corticoides en las dos semanas previas, presencia de signos radiológicos de neumonía, signos de infección grave, historia de hemorragia digestiva o intolerancia al tratamiento antiinflamatorio, hipersensibilidad a los β -lactámicos o intolerancia al ácido clavulánico, embarazo, comorbilidad asociada significativa, institucionalización en residencias y aquellos que declinaron participar.

Medidas e intervenciones. A todos los pacientes se les dio un diario de síntomas, que incluía cinco ítems: gravedad de la enfermedad, tos diurna, tos nocturna, limitación en la actividad diaria y sensación de fiebre, que se puntuaban en una escala de 0 a 4. Se aleatorizaron a los pacientes en tres grupos: ibuprofeno 600 mg, asociación de amoxicilina y ácido clavulánico 500/125 mg o placebo, todos ellos tomados cada 8 horas durante 10 días. La variable de resultado principal fue el número de días con tos frecuente, es decir, días desde la visita basal hasta el último día en que los pacientes anotaban 1 o más tanto en la tos diurna como en la tos nocturna en el diario de síntomas. Las variables de resultado secundarias fueron el número de días con la presencia de

cualquier síntoma, el éxito clínico en la visita a los 11-13 días, la relación entre los valores de la proteína C reactiva con la duración de tos y la presencia de efectos adversos en los distintos grupos de tratamiento.

Resultados. Se aleatorizaron 416 sujetos (136 en el grupo de ibuprofeno, 137 pacientes en el grupo de antibiótico y 143 pacientes en el grupo placebo), constituyendo la población por intención de tratar (ITT). La edad media fue de 45,1 años (DE: 14,3), con 185 hombres (44,5%). Las características demográficas y clínicas fueron comparables en los tres grupos. Se obtuvo información de los síntomas a través de los diarios en 390 pacientes (93,8%), constituyendo la población ITT válida para la variable de resultado principal. Un total de 26 pacientes se perdieron durante el seguimiento y otros 19 dejaron de tomar los medicamentos de estudio debido a eventos adversos, excluyéndose todos ellos de la población por protocolo. La mediana de días con tos frecuente desde la visita basal fue de 11 días y ésta fue ligeramente menor entre los asignados a ibuprofeno (9 días; intervalo de confianza [CI] del 95%: 8 a 10), que aquellos que recibieron antibiótico (11 días; IC 95%: 10 a 12) o placebo (11 días; IC 95%: 8 a 14), aunque no se observaron diferencias significativas (test log-rank=0,251). Ni la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico ni ibuprofeno aumentaron la probabilidad de resolución de la tos (hazard ratio [HR]: 1,025; IC 95%: 0,777 a 1,353 y HR: 1,226; IC 95%: 0,933 a 1,611, respectivamente) comparado con placebo. La mediana de días con alguno de los ítems del diario fue de 11 días (IC 95%: 10 a 12), siendo ligeramente inferior entre los asignados a ibuprofeno (10 días; IC 95%: 8 a 12; test log-rank=0,117). El éxito clínico en la visita a los 11-13 días fue también similar en los tres grupos. Las concentraciones de proteína C reactiva no predijeron la evolución de los pacientes. Se observaron eventos adversos en 27 pacientes, siendo mayor entre los asignados a terapia antibiótica (11,7%) que en aquellos que tomaron ibuprofeno o placebo (5,1% y 2,8% respectivamente; $P=0,008$).

Conclusiones. No se observaron diferencias en la duración de tos entre los pacientes con bronquitis aguda no complicada y expectoración purulenta tratados con cualquiera de los tratamientos del estudio.

Registro del ensayo clínico. ISRCTN07852892.

Palabras clave: Bronquitis; Ensayo clínico aleatorio; Agente antiinflamatorio no esteroideo; Agentes antibacterianos.

RESUM

Fonament. La bronquitis aguda és una de les infeccions respiratòries d'atenció primària més freqüents i en més de la meitat dels casos es prescriuen antibiòtics, sobretot quan hi ha expectoració purulenta. No obstant això, aquest procés presenta un origen preeminentment viral i el benefici del tractament antibiòtic és marginal. En els darrers anys, la bronquitis es considera més un procés inflamatori que no pas un procés infecciós.

Objectiu. Avaluar l'eficàcia clínica del tractament antiinflamatori oral o antibiòtic comparat amb placebo en la resolució de la tos en pacients amb bronquitis aguda no complicada i expectoració purulenta.

Disseny. Assaig clínic aleatori, controlat amb placebo, simple cec, paral·lel i multicèntric, dut a terme des d'octubre de 2009 fins al gener de 2012.

Emplaçament. Nou centres de salut de Catalunya.

Subjectes. Pacients entre 18 a 70 amb símptomes d'infecció del tracte respiratori de menys d'una setmana de durada, amb tos com a símptoma predominant, amb presència d'expectoració purulenta i com a mínim un altre símptoma del tracte respiratori inferior (dispnea, sibilàncies, malestar o dolor toràcic). S'excloueren aquells pacients que havien pres antibiòtics, antiinflamatoris o corticoides durant les dues setmanes anteriors, presència de signes radiològics de pneumònia, signes d'infecció greu, signes d'hemorràgia gastrointestinal o intolerància als antiinflamatoris, hipersensibilitat als β -lactàmics o intolerància a l'àcid clavulànic, embaràs, comorbiditat associada significativa, institucionalització en una residència i els que es va negar a participar.

Mesuraments i intervencions. A tots els pacients se'ls va donar un diari de símptomes, que inclogué cinc ítems: gravetat de la malaltia, tos diürna, tos nocturna, limitació en l'activitat diària i sensació de febre, que es va anotar en una escala de 0 a 4. Es van aleatoritzar els pacients en tres grups: ibuprofèn 600 mg, associació d'amoxicil·lina i àcid clavulànic 500/125 mg o placebo, tots ells presos cada 8 hores durant 10 dies. La variable de resultat principal fou el nombre de dies amb tos freqüent, és a dir, dies des de la visita basal fins el darrer dia en què els pacients van anotar 1 o més tant en la tos diürna com en la tos nocturna en el diari de símptomes. Les variables de resultat secundària van ser el nombre de dies amb presència de qualsevol símptoma, l'èxit clínic

en la visita als 11-13 dies, la relació entre els valors de la proteïna C reactiva amb la durada de la tos i la presència d'efectes adversos en els distints grups de tractament.

Resultats. Es van aleatoritzar 416 pacients (136 en el grup d'ibuprofèn, 137 pacients en el grup d'antibiòtic i 143 pacients en el grup de placebo), constituint la població per intenció de tractar (ITT). L'edat mitjana va ser de 45,1 anys (DE: 14,3), amb 185 homes (44,5%). Les característiques demogràfiques i clíniques foren comparables en els tres grups. S'obtingué informació dels símptomes a través dels diaris en 390 pacients (93,8%), constituint la població ITT vàlida per a la variable de resultat principal. Un total de 26 pacients es van perdre durant el seguiment i uns altres 19 van deixar de prendre la medicació d'estudi per efectes adversos, excloent-se tots ells de la població per protocol. La mediana de dies amb tos freqüent des de la visita basal fou d'11 dies i aquesta va ser lleugerament més baixa entre els pacients assignats a ibuprofèn (9 dies; interval de confiança [IC] del 95%: 8 a 10), que els que van rebre antibiòtic (11 dies; IC 95%: 10 a 12) o placebo (11 dies; IC 95%: 8 a 14), encara que no s'hi van observar diferències estadísticament significatives (test log-rank=0,251). Ni l'associació d'amoxicil·lina i àcid clavulànic ni ibuprofèn van augmentar la probabilitat de resolució de la tos (hazard ratio [HR]: 1,025; IC 95%: 0,777 a 1,353 i HR: 1,226; IC 95%: 0,933 a 1,611, respectivament) comparat amb el placebo. La mediana de dies amb algun dels ítems del diari va ser d'11 dies (IC 95% 10 a 12), encara que fou lleugerament més baix entre els assignats a ibuprofèn (10 dies; IC 95%: 8 a 12; test log-rank=0,117). L'èxit clínic a la visita als 11-13 dies també va ser similar en els tres grups. Les concentracions de proteïna C reactiva no prediren l'evolució dels pacients. Es veieren efectes adversos en 27 pacients, essent més alt entre els assignats a teràpia antibiòtica (11,7%) que entre els que van prendre ibuprofèn o placebo (5,1% i 2,8% respectivament; $P=0,008$).

Conclusions. No es van observar diferències en la durada de tos entre els pacients amb bronquitis aguda no complicada i expectoració purulenta tractats amb qualsevol dels tractaments de l'estudi.

Registre de l'assaig clínic. ISRCTN07852892.

Paraules clau. Bronquitis; Assaig clínic aleatori; Agent antiinflamatori no esteroïdal; Agents antibacterians.

SUMMARY

Background. Acute bronchitis is one of the most prevalent respiratory infections in primary care and in more than half of the cases antibiotics are prescribed, mainly when purulent expectoration is present. However, this process is usually viral in origin and the benefits of antibiotic treatment are marginal. In recent years bronchitis has been considered more an inflammatory than an infectious process.

Aim. To evaluate the efficacy of oral anti-inflammatory or antibiotic therapy compared to placebo in the resolution of cough in patients with uncomplicated acute bronchitis and discoloured sputum.

Design. Multicentre, parallel, single-blinded, placebo-controlled, randomised clinical trial carried out from October 2009 to January 2012.

Study setting: Nine primary care centres in Catalonia.

Subjects. Patients from 18 to 70 years of age presenting symptoms associated with respiratory tract infection of less than one week of duration, with cough as the predominant symptom, presence of purulent expectoration and at least one other symptom of the lower respiratory tract (dyspnoea, wheezing, chest discomfort or pain) were enrolled in the study. Patients taking antibiotic, anti-inflammatory or corticosteroids in the previous two weeks, presence of radiological signs of pneumonia, signs of severe infection, history of digestive haemorrhage or intolerance to anti-inflammatory treatment, hypersensitivity to β -lactam or intolerance to clavulanate, pregnancy, associated significant comorbidity, institutionalization in a residence, and those who refused to participate in the study were all excluded.

Measurements and interventions. All the patients were given a symptom diary, which included five items: disease severity, day-time cough, night-time cough, limitation in daily activity and febrile sensation. Each of the symptoms was scored from 0 to 4. The patients were randomised to receive ibuprofen 600 mg t.i.d., amoxicillin/clavulanate 500/125 mg t.i.d., or placebo t.i.d. for 10 days. The primary outcome measure was the number of days with frequent cough, i.e. days until the patients last scored 1 or more in both the day-time cough and night-time cough boxes in the symptom diary. Secondary outcomes were number of days reporting any symptom, clinical success at the end-of

therapy visit, relationship of C-reactive protein values with length of cough and presence of adverse effects in the different arms.

Results. A total of 416 subjects were randomised (136 in the ibuprofen arm, 137 patients in the antibiotic arm, and 143 patients in the placebo arm) and constituted the intention-to-treat (ITT) population. The mean age was 45.1 (SD 14.3) years and 185 were male (44.5%). The demographic and clinical characteristics were well matched between the three groups. A total of 390 patients had information about symptoms with the patient diary (93.8%) and constituted the ITT population valid for the primary outcome. A total of 26 patients were lost during the follow-up and other 19 participants ceased taking the study drugs because of adverse events and were all excluded from the per-protocol population. The median of days with frequent cough since the basal visit was 11 days and it was slightly lower among patients assigned to ibuprofen (9 days; 95% confidence interval [CI]: 8 to 10), compared to patients receiving antibiotic (11 days; 95% CI: 10 to 12) or placebo (11 days; 95% CI: 8 to 14), even though no statistically significant differences were observed (log-rank test=0.251). Neither amoxicillin/clavulanate nor ibuprofen increased the probability of cough resolution (hazard ratio [HR] 1.025; 95% CI: 0.777 to 1.353 and HR: 1.226; 95% CI: 0.933 to 1.611, respectively) compared to placebo. The median of days reporting any symptom from the initial visit was 11 days (95% CI: 10 to 12), being slightly lower among patients assigned to ibuprofen arm (10 days; 95% CI: 8 to 12; log-rank test=0.117). Clinical success at the end-of-therapy visit at day 11-13 was also similar in the three study groups. C-reactive protein concentrations did not predict outcome. Adverse events were seen in 27 patients, with those assigned to antibiotic therapy being greater (11.7%) than those assigned to ibuprofen or placebo (5.1% and 2.8%, respectively; $P=0.008$).

Conclusions. No differences were observed in number of days with cough between patients with uncomplicated acute bronchitis and discoloured sputum treated with ibuprofen, amoxicillin-clavulanate or placebo.

Trial registration. ISRCTN07852892.

Key words: Bronchitis; Randomized Controlled Trials; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal; Anti-Bacterial Agents.

ABREVIATURAS

ABSS	<i>Acute Bronchitis Severity Score</i>
AIC	Amplitud intercuartil
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AMX	Asociación de amoxicilina y ácido clavulánico
CCI	Coefficiente de correlación intraclase
DE	Desviación estándar
FIS	Fondo de Investigación Sanitaria
HR	Hazard ratio
IBU	Ibuprofeno
IC	Intervalo de confianza
ITT	Intención de tratar
mg/L	Miligramos/litro
NS	No significativo
OR	Odds ratio
PBO	Placebo
PCR	Proteína C reactiva
PP	Por protocolo