

Uso de solución salina hipertónica más epinefrina en pacientes con bronquiolitis aguda: Revisión sistemática de la literatura y metanálisis

Hypertonic saline solution with epinephrine in the treatment of patients with acute bronchiolitis

Investigador principal

Laura Montoya Bouhot¹

Coinvestigadores y asesores metodológicos

Javier Mauricio Sierra Abaúnza¹, Javier Orlando Contreras Ortiz¹.

Afiliaciones

1. Departamento de Pediatría y Puericultura, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Título corto: nebulized hypertonic saline solution with epinephrine for acute bronchiolitis.

Abreviaturas: SSN (solución salina al 0.9%), SSH (solución salina hipertónica), Epi (epinefrina), ECA (ensayos clínicos con asignación al azar), TEH (tiempo de estancia hospitalaria), DM (diferencia de medias), WDF (Wood-Downes Scale modified by Ferres), VSR (virus sincitial respiratorio), GPC (guía de práctica clínica).

Palabras clave: Bronchiolitis[MeSH Terms], Hypertonic saline solution[MeSH Terms], Epinephrine[MeSH Terms], Hospitalization[MeSH Terms], Index severity, illness[MeSH Terms], Side effects[MeSH Terms].

Correspondencia:

Correo electrónico: laura.montoyab@udea.edu.co - Teléfono: (57) 3167400096

Resumen del artículo: Se presenta una revisión sistemática de la literatura y metanálisis acerca de la evaluación de la eficacia y seguridad de la terapia combinada nebulizada con solución salina hipertónica más epinefrina, en el tratamiento de pacientes menores de 2 años con bronquiolitis aguda, en términos de estancia hospitalaria, disminución de la clasificación de gravedad y presencia de eventos adversos asociados al tratamiento.

Declaración de la contribución de los autores

Drs Montoya, Sierra y Contreras conceptualizaron y diseñaron el estudio. Montoya y Sierra diseñaron los instrumentos y recopilaron datos, llevaron a cabo los análisis iniciales y la redacción del manuscrito.

Los Drs. Sierra y Contreras coordinaron y supervisaron el diseño de los instrumentos de recopilación de datos. Todos los autores revisaron y aprobaron el manuscrito final tal como fue presentado y aceptan ser responsables de todos los aspectos del trabajo.

Conflicto de interés: sin conflictos de interés que declarar.

Financiamiento: recursos propios de la Universidad de Antioquia, no se obtuvo financiación externa para este estudio.

Agradecimientos:

Extiendo mi total agradecimiento a Gustavo Adolfo Pinto González, médico general de la Universidad de Antioquia, magister en Epidemiología de la Universidad CES, y a Nilton Montoya Gómez, Estadístico, Mcs ingeniería software, especialista en base de datos. PhD (c). Profesor universitario e investigador de la Universidad de Antioquia, Facultad Nacional de Salud Pública (FNSP). Quienes apoyaron de forma significativa la realización y culminación de este proyecto de investigación.

Resumen

Contexto: La bronquiolitis aguda es la infección del tracto respiratorio inferior más común en menores de 24 meses, de predominio en el primer año de vida, afectando aproximadamente a 1 de cada 3 niños menores de 12 meses, siendo una causa común de consulta a urgencias y de hospitalización en este grupo etario⁽¹⁻⁴⁾. A la fecha se han propuesto múltiples esquemas terapéuticos en Colombia y el mundo, tanto en el ámbito ambulatorio como hospitalario, buscando disminuir el requerimiento de hospitalización, el tiempo de estancia hospitalaria y la gravedad de la enfermedad, sin embargo, aún existe gran controversia respecto a cuál terapia puede ser útil y realmente modifica de forma significativa y relevante los desenlaces previamente descritos.

Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad de la terapia combinada nebulizada (solución salina hipertónica más epinefrina) en el tratamiento de pacientes menores de 2 años con bronquiolitis aguda.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos de Medline (vía PubMed), Embase, LILACs, Epistemonikos y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) vía OVID. Igualmente, se realizó una búsqueda de literatura gris usando las bases de Clinicaltrial.gov, Open Grey Literature in Europe y LA Referencia hasta junio 11 de 2022, y una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión de las listas de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados y de referencias sugeridas por expertos temáticos. Se incluyeron estudios realizados en pacientes menores de 24 meses con diagnóstico de bronquiolitis en los ambientes de urgencias, hospitalización o unidad de cuidado crítico, en quienes se inició tratamiento con nebulizaciones con solución salina hipertónica combinada con epinefrina. Se realizó una evaluación inicial de títulos y resúmenes, se revisó el texto completo y se extrajo la información de los estudios elegibles en duplicado por dos evaluadores. Posteriormente se realizó una evaluación de riesgos de sesgo de los artículos incluidos con la herramienta RoB (The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias)⁽⁵⁾, para finalmente realizar un metanálisis para los desenlaces: tiempo de estancia hospitalaria y clasificación de gravedad.

Resultados: Se incluyeron 17 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. De los estudios estos 47% evaluaron pacientes en el servicio de urgencias, 47% en hospitalización, y un estudio restante incluyó pacientes en servicios ambulatorios. Para el desenlace primario (tiempo de estancia hospitalaria), se encontró una disminución estadísticamente significativa en el tiempo de estancia hospitalaria con la intervención (nebulizaciones con solución salina hipertónica más epinefrina) al compararse con el grupo control (DM -0.45; 95% IC -0.74, -0.15; I²:74%). Ante la alta heterogeneidad de los estudios, se realizó un análisis de subgrupos, encontrando que la intervención seguía estando a favor de la disminución con significancia estadística del tiempo de estancia hospitalaria cuando el desenlace había sido evaluado como desenlace primario; en pacientes en el servicio de hospitalización; y cuando se evaluaba la intervención en estudios que incluían solamente pacientes menores de 12 meses. Para los desenlaces secundarios propuestos, no se evidenció un cambio significativo en la clasificación de gravedad ni se reportaron eventos adversos graves asociados a la intervención o en el grupo control.

Conclusión: La terapia combinada (nebulizaciones con solución salina hipertónica más epinefrina) disminuyó el tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con bronquiolitis aguda de forma estadísticamente significativa, sin embargo, el impacto clínico deberá considerarse a la luz de cada uno de los escenarios al que se vea enfrentado, pudiendo tomar de base el presente estudio para próximas investigaciones en relación al tipo de intervención, dosis e intervalos de administración de la terapia combinada en este grupo de pacientes.

Respecto a los desenlaces secundarios, esta revisión no demostró un cambio significativo en la clasificación de gravedad evaluada, pero se requieren más estudios para realizar una afirmación de

su real impacto. Igualmente se destaca la seguridad de la terapia combinada reportada en los estudios incluidos, sin eventos adversos graves asociados a la intervención.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	3
1. Introducción	7
2. Metodología	10
2.1. Criterios de inclusión y exclusión	10
2.2. Estrategia de búsqueda.....	10
2.3. Selección de estudios.....	12
2.4. Evaluación de riesgo de sesgos.....	12
2.5. Extracción de datos.....	12
2.6. Análisis estadístico	12
3. Resultados	14
3.1. Selección de estudios	14
3.2. Características de los estudios	15
3.3. Riesgo de sesgos	15
3.4. Desenlace primario: Tiempo de estancia hospitalaria	17
3.5. Desenlace secundario: Cambio en la clasificación de gravedad	19
3.6. Desenlace secundario: Eventos adversos asociados al tratamiento	20
4. Discusión	21
5. Conclusiones	24
6. Bibliografía	25

Índice de apéndices

Apéndice 1: Términos MeSH, DeCS, Emtree y libres utilizados	11
Apéndice 2: Estrategias de búsqueda	28
Apéndice 3. Características de los estudios excluidos	31

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de selección en formato PRISMA	14
Figura 2. Resumen de la evaluación de riesgos de sesgos de los estudios incluidos	16
Figura 3. Gráfica de la evaluación de riesgos de sesgos de los estudios incluidos	16
Figura 4. Forest Plot: Tiempo de estancia hospitalaria	18
Figura 5. Funnel Plot: Tiempo de estancia hospitalaria	18
Figura 6. Forest Plot: Análisis de subgrupos en tiempo de estancia hospitalaria.....	51
Figura 7. Forest Plot: Clasificación de gravedad.....	52
Figura 8. Forest Plot: Análisis de subgrupos en clasificación de gravedad	52

Índice de tablas

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos	33
Tabla 2. Escalas de gravedad evaluadas en los diferentes estudios	49

Tabla 3. Análisis por subgrupos para el desenlace: Tiempo de estancia hospitalaria	50
Tabla 4. Análisis por subgrupos para el desenlace: Clasificación de gravedad	53
Tabla 5. Efectos adversos asociados al tratamiento	54

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades respiratorias agudas son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en Colombia y el mundo. Cerca de 2 millones de muertes se reportan cada año por esta causa, alcanzando cifras de hasta 18000 muertes de menores de 5 años por infecciones respiratorias agudas reportadas en Colombia entre el año 2000 y 2013, siendo Antioquia el departamento que más muertes en menores de 5 años ha reportado por esta causa en los últimos años ^(1,6).

El Instituto Nacional de Salud en su informe de evento *Infección Respiratoria Aguda* del 2019, reportó el requerimiento de 11.313 hospitalizaciones en la Unidad de Cuidados Intensivos a pacientes con infección respiratoria aguda grave, representando un 8.7% de las causas de hospitalización en esta unidad, con un incremento del 10.7% en comparación con el año 2018. Adicionalmente, los grupos de edad más afectados fueron los niños de 1 año y de 2 a 4 años, superando el límite superior histórico establecido durante la mayor parte del año, con un incremento del 38.5% frente al año 2018 y representando más del 50% de las muertes por esta causa ⁽¹⁾.

La bronquiolitis se define como el primer episodio sibilante en el contexto de una infección respiratoria viral en menores de 24 meses, es la infección del tracto respiratorio inferior más común en este grupo etario, especialmente en el primer año de vida, afectando aproximadamente a 1 de cada 3 niños menores de 12 meses, siendo una causa común de consulta a urgencias y hospitalización. En Estados Unidos se han reportado alrededor de 287.000 consultas anuales a servicios de urgencias por esta causa ⁽²⁾, de los cuales, 2 a 3% requieren hospitalización ⁽³⁾ y entre el 3 – 11% ingresan a una unidad de cuidados intensivos pediátricos ⁽⁴⁾, generando altos costos en su atención ⁽²⁾, sin embargo, en Colombia no se cuenta con datos epidemiológicos fidedignos que permitan conocer su incidencia anual y el costo que su atención representa al sistema de salud.

Respecto a la etiología de la bronquiolitis, el virus sincitial respiratorio (VSR) se ha descrito como el agente etiológico hasta en el 70 – 80% de los casos, este es transmitido por medio de fómites nasales, con un predominio en las estaciones de invierno en Europa, o en periodos de lluvias en países como Colombia, donde en un estudio realizado entre enero de 2009 y diciembre de 2013 en la ciudad de Bogotá evidenciaron dos picos de actividad del VSR, el primero entre marzo y mayo (primera temporada de lluvias) seguido por un segundo pico entre los meses de septiembre y noviembre ⁽⁷⁾. Otros agentes se han descrito en menor proporción como causantes de esta infección respiratoria, entre ellos se encuentra Rhinovirus, Metapneumovirus, virus de la Influenza y Coronavirus ⁽⁴⁾. Igualmente se han descrito casos de curso más grave y con tendencia a una estancia hospitalaria más prolongada asociados a la presencia de coinfección vírica ⁽⁴⁾.

Fisiopatológicamente, se destaca la presencia de inflamación de la vía respiratoria inferior inducida por el microorganismo, con desarrollo de edema en las paredes bronquiolares, disminución de la luz de las vías aéreas distales y aumento de las secreciones y detritos celulares⁽⁸⁾, generando los signos y síntomas típicos de la enfermedad que incluyen signos de dificultad respiratoria de intensidad variable, dados por aleteo nasal, taquipnea, retracciones o tiraje subcostal, y síntomas prodrómicos de infección respiratoria viral como lo son la congestión nasal, rinorrea, fiebre, entre otros ⁽⁹⁾. Es por esto que se han postulado múltiples estrategias terapéuticas con el fin de generar broncodilatación y disminuir el edema y las secreciones en la vía aérea inferior, sin embargo, la mayoría de las terapias farmacológicas propuestas han sido ineficaces y no son recomendadas por las guías de manejo en la mayoría de los casos ⁽⁴⁾.

En el 2014, el Ministerio de Salud de Colombia publicó la *Guía de Práctica Clínica (GPC) para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolitis en niños y niñas menores de 2 años* en donde se dieron a conocer las recomendaciones sobre terapias farmacológicas en este grupo de pacientes para el territorio nacional⁽¹⁰⁾. Guía en la

cual no se recomendó el uso de broncodilatadores beta 2 adrenérgicos ni de epinefrina en forma ambulatoria u hospitalaria. La Guía recomendó el uso de solución salina al 3% nebulizada sin combinar con el fin de disminuir la estancia hospitalaria, siendo esta la única intervención farmacológica sugerida adicional a la terapia de sostenimiento.

Los broncodilatadores beta-agonistas han sido por muchos años la opción farmacológica más usada en esta patología, siendo eficaces en el tratamiento de otras enfermedades como el asma, sin embargo, no se ha demostrado un verdadero impacto en pacientes con bronquiolitis aguda, en desenlaces como la mejoría en los niveles de saturación, disminución del número de hospitalizaciones o del tiempo de estancia hospitalaria ^(10,11).

La epinefrina es un agonista alfa y beta adrenérgico que en revisiones sistemáticas de ensayos clínicos ha mostrado un posible efecto sobre la reducción de hospitalizaciones de pacientes ambulatorios (RR= 0,67 IC95% 0,50 a 0,89) y un beneficio en relación al cambio de los signos de dificultad respiratoria (DM -0,40 IC: 95% -0,23, -0,58), sin embargo su efecto no ha asociado a una reducción del tiempo de estancia hospitalaria de forma significativa⁽¹²⁾. Al igual que no se ha demostrado una diferencia relevante en la frecuencia de los efectos adversos de pacientes tratados con esta intervención, sin embargo, en el estudio realizado por Hartling, L, se evidenciaron niveles de frecuencia cardíaca que fueron mayores en los pacientes tratados con nebulizaciones con adrenalina al compararse con aquellos pacientes del grupo placebo (DM 13,06 latidos por minuto IC:95% 1,19 a 24,92)⁽¹²⁾.

El uso de nebulizaciones con solución salina hipertónica se ha propuesto en el tratamiento de pacientes con bronquiolitis aguda, buscando mejorar la movilización de las secreciones de la vía aérea inferior y disminuir el edema de esta. En estudios que han abordado su uso se ha mostrado un beneficio marginal en la reducción del tiempo de estancia hospitalaria (DM -0,45 días IC95% -0,08 a -0,82) y en la disminución de la dificultad respiratoria al tercer día de estancia hospitalaria (DM -1,44 IC95% de -1,11 a -1,78) cuando se ha comparado con el uso de nebulizaciones con solución salina normal al 0.9% ⁽¹³⁾.

A pesar de las numerosas terapias evaluadas, a la fecha ningún tratamiento específico ha mostrado ser útil en disminuir la gravedad de esta enfermedad, el ingreso a unidades de cuidado crítico, el tiempo de estancia hospitalaria, u otros desenlaces clínicos de que cursan con esta patología, es por esto que desde hace unos años se ha considerado la combinación de diferentes terapias farmacológicas con miras a encontrar un efecto sumatorio que mejore el efecto de estas, teniendo en cuenta la posibilidad de un aumento en los efectos adversos asociados al tratamiento.

En el año 2003, Mangelderg A. y cols⁽¹⁴⁾, publicaron un estudio basado en la hipótesis de que la simple sustitución de solución salina normal por solución salina hipertónica, mezclada con adrenalina, en las nebulizaciones de los pacientes que cursaban con esta bronquiolitis, podría mejorar las escalas de severidad y el tiempo de estancia hospitalaria. A raíz de esto, realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en el que se comparó el uso de nebulizaciones con 1.5mg de epinefrina en 4 ml de solución salina al 0.9% versus nebulizaciones con 1.5mg de epinefrina en 4ml de solución salina al 3%. Esta terapia fue realizada 3 veces al día durante la hospitalización de 52 pacientes con bronquiolitis (edad media: 2.9 +/- 2.1 meses). Como resultado encontraron una mejoría significativa en la escala de severidad en los pacientes tratados con nebulizaciones con epinefrina en solución salina al 3%, y una disminución del 25% de la estancia hospitalaria en dichos pacientes (3 +/- 1.2 días vs 4 +/- 1.9 días, p<0.05).

En contra de lo evidenciado en el estudio de Mangelderg A, Grewal S. y cols⁽¹⁵⁾, realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en el que buscaban determinar si el uso de nebulizaciones con solución salina hipertónica al 3% más epinefrina era más efectiva que el uso de nebulizaciones con solución salina normal al 0.9% más epinefrina en el tratamiento de pacientes con bronquiolitis en el servicio de urgencias. En el estudio incluyeron 48 pacientes entre 6 meses y 12 meses de edad, que

cumplieron con los criterios de inclusión entre los meses de febrero de 2004 y marzo de 2005. 24 pacientes fueron asignados al grupo de solución salina hipertónica más epinefrina y 24 fueron asignados al grupo control, finalmente 23 pacientes de cada grupo fueron incluidos en el análisis de los resultados. Como desenlace primario evaluaron el cambio en los signos de dificultad respiratoria medidos mediante el Respiratory Assessment Change Score (RACS), sin demostrar una mejoría significativa al comparar ambos grupos. Igualmente, no hubo diferencia estadísticamente significativa en el cambio de la saturación de oxígeno o en las tasas de admisión y retorno al servicio de urgencias con la intervención.

Así es como a la fecha, se han llegado a realizar diferentes ensayos clínicos en donde se ha evaluado la combinación de epinefrina más solución salina al 3%, encontrando en uno de los estudios, que esta combinación ha disminuido significativamente la estancia hospitalaria en 0,88 días con respecto a la solución hipertónica sin la adición de epinefrina⁽¹⁶⁾. A la fecha de plantearse este proyecto de investigación se encontraron varios ensayos clínicos publicados y ninguna revisión sistemática que sintetizara la evidencia científica disponible en relación al uso de la combinación de epinefrina más solución salina hipertónica en pacientes con bronquiolitis.

Por todo lo anterior fue que se planteó realizar una revisión sistemática de la literatura cuyo objetivo principal fuera determinar la eficacia y seguridad de la terapia combinada nebulizada (solución salina hipertónica más epinefrina) en el tratamiento de pacientes menores de 2 años con bronquiolitis aguda. Se plantean como objetivos secundarios determinar si la terapia combinada es efectiva en disminuir el tiempo de estancia hospitalaria, objetivar si el uso de nebulizaciones con solución salina hipertónica más epinefrina es efectivo en modificar las escalas de gravedad de pacientes con este diagnóstico y describir la frecuencia de efectos adversos.

Los resultados de esta revisión podrían apoyar a la actualización de las recomendaciones de la GPC del Ministerio de Salud de Colombia y a los clínicos que atienden pacientes con esta enfermedad.

2. METODOLOGÍA

Se desarrolló una revisión sistemática de la literatura de la eficacia y seguridad de la terapia combinada de solución salina hipertónica más epinefrina, en el tratamiento de pacientes menores de 2 años con bronquiolitis aguda, en términos de estancia hospitalaria, disminución de la clasificación de gravedad y presencia de eventos adversos asociados al tratamiento. El protocolo del estudio fue realizado por los autores y puesto a disposición del comité de programa de la Especialización en Pediatría de la Universidad de Antioquia como requisito para la obtención del título de la autora principal. Este reporte sigue las pautas de presentación de informes de la extensión *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)* para revisiones sistemáticas de literatura ⁽¹⁷⁾.

2.1 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron ensayos clínicos controlados con asignación al azar (ECA), sin restricción de idioma, fecha o estado de publicación; que hubiesen evaluado el uso de nebulizaciones con solución salina hipertónica más epinefrina comparado con otras terapias, para el tratamiento de pacientes menores de 24 meses con diagnóstico de bronquiolitis, en los ambientes de urgencias, hospitalización o unidad de cuidado crítico. Se excluyeron aquellos estudios que no cumplieran criterios de inclusión o de los que no se hubiera tenido acceso a datos del artículo original.

2.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos de Medline (vía PubMed), Embase, LILACs, Epistemonikos y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) vía OVID. Igualmente, se realizó una búsqueda de literatura gris usando las bases de Clinicaltrial.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>), Open Grey Literature in Europe (<https://opengrey.eu/>) y LA Referencia (<https://www.lareferencia.info/es/>), la ventana de búsqueda comprendió desde el 8 febrero hasta junio 11 de 2022, los descriptores MeSH, DeCS. Emtree o términos libres (ver **apéndice 1**) fueron depurados en diferentes iteraciones hasta obtener la estrategia final. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión de las listas de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados y de referencias sugeridas por expertos temáticos. Las estrategias de búsqueda finales se ejecutaron entre el 06/04/2022 y el 11/06/2022. Se anexan las estrategias de búsqueda (ver **apéndice 2**). No se realizó restricción de búsqueda por idioma, país o fechas de publicación. No se aplicaron los filtros de tipo de estudio para la búsqueda, pero estaba preestablecido que solo se incluirían ensayos clínicos con asignación al azar en la revisión.

Apéndice 1: Términos MeSH, DeCS, Emtree y libres utilizados

MeSH:	DeCS:	Emtree:
Infant	Bronquiolitis	Viral bronchiolitis
Child	Solución salina	Bronchiolitis
Bronchiolitis	Epinefrina	Sodium chloride
Hypertonic saline solution	Racepinefrina	Epinephrine
Epinephrine	Solución salina hipertónica de Cloruro de Sodio	Racepinefrine
Racepinephrine	Terapia por inhalación de oxígeno	Inhalational drug administration
Oxygen inhalation therapies	Fluidoterapia	Fluid therapy
Fluid therapy	Hospitalización	Ringer solution
Saline solution	Índice de severidad de la enfermedad	Length of stay
Placebo effect	Cuidados críticos	Hospitalization
Hospitalization	Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos	Severity of illness index
Index severity, illness		Intensive care
Critical care		Adverse drug reaction
Side effects		Adverse device effect
Adverse drug reaction		LIBRES:
		Adrenalina

2.3 Selección de los estudios

Los estudios obtenidos de las búsquedas fueron exportados a la plataforma Rayyan® (<https://rayyan.ai/reviews/452981>) donde se removieron duplicados. Posteriormente, los títulos y los resúmenes obtenidos en la búsqueda fueron revisados y tamizados por dos investigadores de forma independiente (LM y JS). Los desacuerdos se resolvieron por consenso informal revisando el texto completo para orientar la decisión basados en los criterios de inclusión y exclusión, y se tenía preestablecido que, en caso de persistir el desacuerdo, se realizaría la resolución del conflicto por medio de un tercer evaluador (JC). Finalmente, los evaluadores (LM y JS) realizaron una lectura de los artículos preseleccionados en texto completo de acuerdo con los criterios de elegibilidad y de exclusión para definir si se incluirían o no en el estudio. El **anexo 1** contiene los archivos .ris de esta fase.

2.4 Evaluación de riesgo de sesgos

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue evaluado mediante la herramienta RoB (The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias)⁽⁵⁾ por dos investigadores de forma independiente y en duplicado (LM y JS), evaluando sesgos de selección (secuencia aleatoria y asignación), cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación del desenlace, información del desenlace incompleta, reporte selectivo y otros sesgos. Para cada tipo de sesgo se usaron los siguientes juicios: Bajo riesgo, alto riesgo o riesgo no claro (ausencia de información en el texto evaluado o claridad incierta acerca del potencial sesgo). La presentación gráfica de los resultados de la evaluación de sesgos fue obtenida a partir del programa Revman 5.4.1.

2.5 Extracción de los datos

Posterior a la selección de los artículos a incluir en el estudio, se realizó la extracción de datos de forma independiente por dos autores, con el fin de minimizar los errores y sesgos, mediante una hoja de cálculo de Google. En esta se extrajeron las siguientes variables de los estudios incluidos: Referencia del artículo, nombre del autor, identificación del artículo, año de publicación, revista, tipo de estudio, año de publicación, objetivo, método de asignación al azar, definición de bronquiolitis utilizada, escala para definir gravedad, criterios de inclusión, criterios de exclusión, edad de los pacientes, edad promedio, número de pacientes ingresados al estudio, número de pacientes de la intervención y comparador, tipo de intervención y comparador, y los tiempos de estancia hospitalaria, gravedad y efectos adversos del grupo intervención y comparador.

2.6 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa RevMan® versión 5.4.1 con el fin de realizar la síntesis cuantitativa de la evidencia. Los desenlaces continuos se expresaron mediante medias y desviación estándar cuando estaban disponibles para todos los desenlaces en todos los estudios, y por medio de medias estandarizadas y su error estándar para el desenlace de gravedad.

Los datos obtenidos se analizaron por medio de modelo de efectos aleatorios, se utilizó el método de varianza inversa para los desenlaces numéricos y para la evaluación de la heterogeneidad, además de la evaluación clínica y metodológica entre los estudios, se valoró estadísticamente por medio del estadístico I^2 con base en la prueba Q de Cochran, calificando como heterogeneidad baja de 0% a 25%, moderada de 25% a 50% y alta, si está era mayor de 50%. En este último caso, se procedió a realizar análisis de subgrupos.

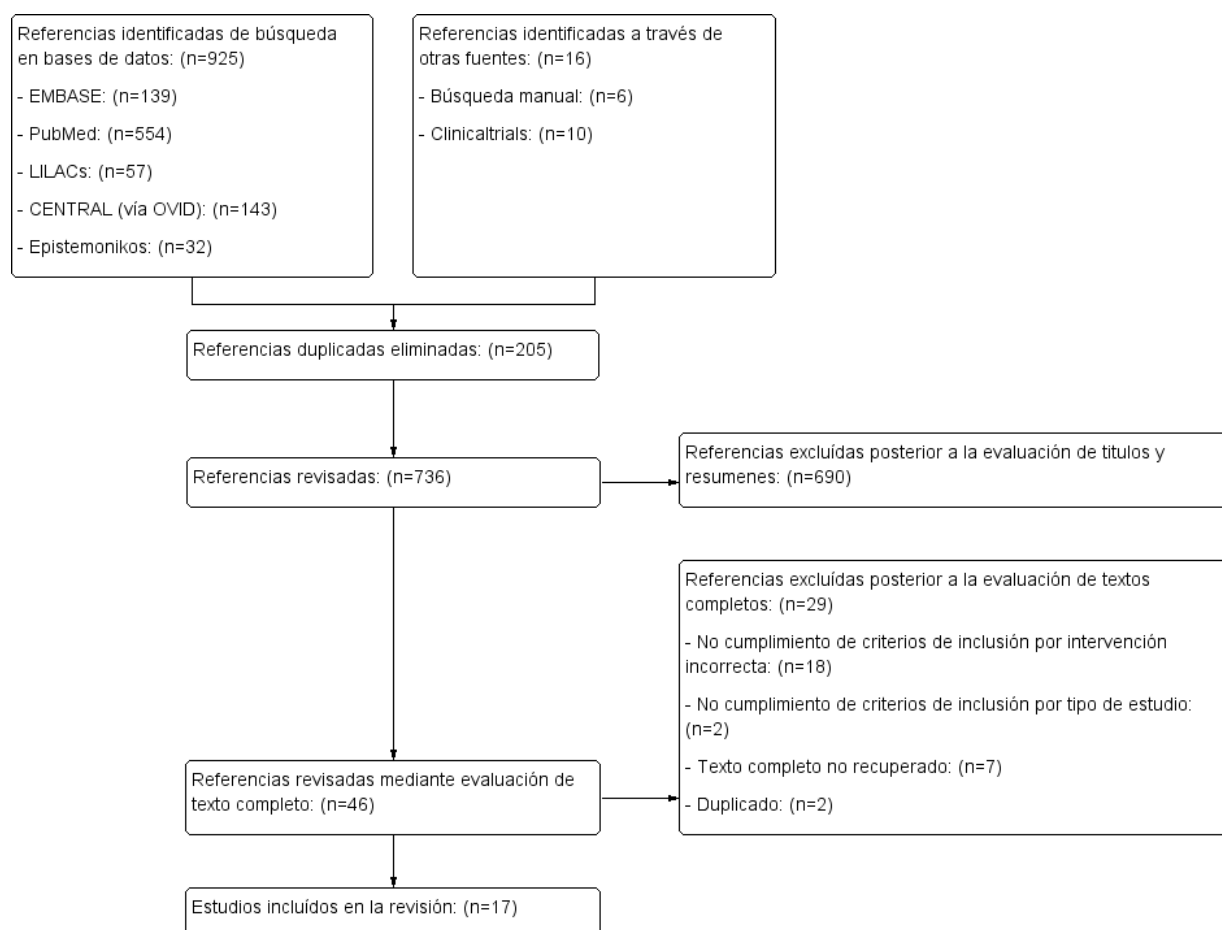
Adicionalmente, se realizó un análisis por subgrupo debido a la heterogeneidad clínica y estadística encontrada, se decidió a priori, la edad, el servicio de realización del estudio (urgencias, hospitalización, ambulatorio) y la dosis de la intervención como subgrupos a analizar, y durante la investigación se decidió realizar un análisis de subgrupo para el tipo de desenlace medido, si fue primario o secundario para determinar si esto afectaba la estimación final. Se presentan los resultados en forma de *Forest plots* para cada estudio y su combinación.

3. RESULTADOS

3.1 Selección de los estudios

Mediante la búsqueda bibliográfica se identificaron 941 referencias, de las cuales se removieron 205 duplicados, obteniendo finalmente 736 referencias para la evaluación de título y resumen, después de esta selección se consideraron 46 estudios potencialmente elegibles. De estos artículos, se realizó una revisión del texto completo por dos evaluadores (LM y JS), excluyendo 29 estudios por diferentes causas (ver descripción de estudios excluidos en el **apéndice 3**). Finalmente fueron incluidos para el desarrollo de la revisión 17 artículos^(14–16,18–31). En la **Figura 1** se presenta el diagrama de flujo de selección en formato PRISMA ⁽³²⁾.

Figura 1. Diagrama de flujo de selección en formato PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta - Analyses)



Yepes-Nuñez, J. J., Urrútia, G., Romero-García, M., & Alonso-Fernández, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790–799. Disponible en <https://prisma-statement.org/>

3.2 Características de los estudios

En la **Tabla 1** se describen las características generales de los 17 estudios incluidos. Igualmente se anexan datos complementarios extraídos para evaluación adicional (ver **anexo 2**). De los estudios incluidos, doce fueron publicados en los últimos 10 años (70%)^(16,18–24,27,28,30,31), el más reciente en el año 2020⁽²⁴⁾. Se resalta la variedad de los estudios, tanto en el escenario donde fueron realizados, como en las intervenciones recibidas. Ocho de los estudios incluyeron pacientes evaluados en el servicio de urgencias (47%)^(15,18,21,23,26,28–30), ocho se desarrollaron con pacientes hospitalizados (47%)^(14,16,19,22,24,25,27,31) y uno incluyó pacientes tanto del servicio de urgencias como de unidades ambulatorias⁽²⁰⁾. En total fueron aleatorizados 2.041 pacientes en los 17 estudios incluidos. En cuanto a la edad de los pacientes evaluados en los estudios, cinco incluyeron solamente pacientes menores de 12 meses (29.4%)^(14,15,24,25,31), y en uno de estos solo incluyeron pacientes entre 1 mes y 5 meses⁽²⁵⁾. La edad máxima, en concordancia con los criterios de inclusión fue de 24 meses.

En relación con el desenlace primario evaluado (tiempo de estancia hospitalaria), solo doce estudios incluyeron información al respecto^(14,16,19,21,22,24,25,27–31), nueve de estos como desenlace primario (75%)^(14,16,19,21,22,24,25,27,30) y tres como secundario (25%)^(28,29,31). Igualmente, de los doce estudios que realizaron la evaluación de este desenlace, cuatro reportaron sus resultados en término de horas de estancia hospitalaria (33.3%)^(21,22,24,28), el resto realizó un reporte en término de días de estancia hospitalaria (66.6%).

Para los desenlaces secundarios propuestos, clasificación de gravedad y eventos adversos asociados al tratamiento, trece de los estudios evaluaron el primer desenlace mediante la escala de evaluación clínica desarrollada por Wang et al^(14,18–20,22–29,31), que incluye la evaluación de la apariencia general, frecuencia respiratoria, presencia de sibilancias y retracciones, otorgándole una puntuación de 0 a 3 según los hallazgos en cada uno de los ítems evaluados⁽³³⁾, uno de estos lo hizo mediante una modificación de dicha escala⁽²⁸⁾; tres estudios restantes realizaron una clasificación de gravedad basados en otras escalas clínicas^(15,16,30) (ver **Tabla 2**) y solo uno de los estudios no evaluó este desenlace⁽²¹⁾. Finalmente, solo dos de los estudios reportaron presencia de eventos adversos asociados al tratamiento^(15,21).

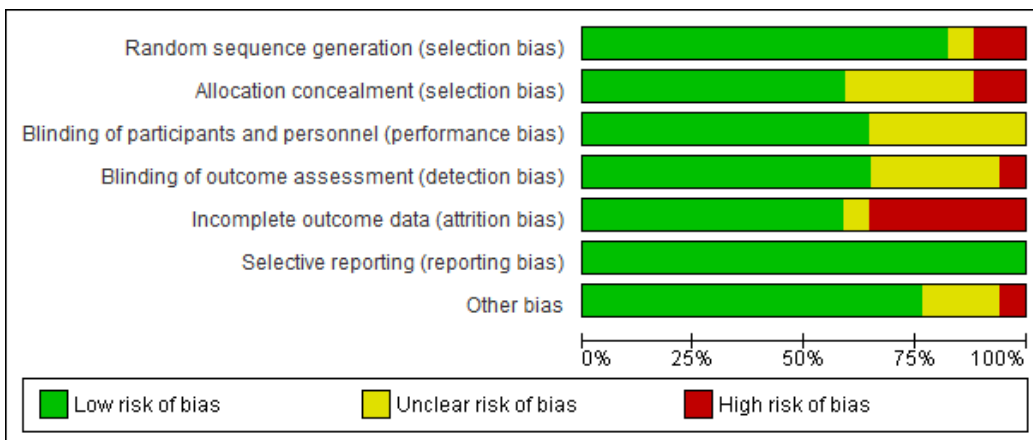
3.3 Riesgo de sesgos

Al realizar la evaluación del riesgo de sesgo en concordancia con las recomendaciones para evaluación de sesgos de la Colaboración Cochrane (*Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial, Cochrane Handbook*)⁽⁵⁾, se encontró que la metodología de aleatorización y ocultamiento de la secuencia de la misma fue adecuada en ocho de los estudios, recibiendo una clasificación de bajo riesgo de sesgo (47%)^(15,16,20,22,27–29,31). En uno de los estudios no se encontró información acerca de cómo fue realizada la aleatorización, ocultamiento de esta, ni de cómo se realizó el cegamiento de los participantes y el personal⁽²³⁾. Aproximadamente el 29% de los estudios fueron clasificados como de riesgo indeterminado en la evaluación del cegamiento de los evaluadores del resultado por ausencia de información precisa respecto a cómo se realizó este cegamiento^(18,19,23,24,30), y adicionalmente, el dominio más afectado en la evaluación de riesgo de sesgos correspondió al riesgo de sesgo de datos incompletos, donde un 35% de los estudios incluidos fueron clasificados como de alto riesgo ante la exclusión de pacientes previamente aleatorizados, sin un adecuado análisis de datos o descripción de análisis por intención a tratar^(14,16,21,25,27,31). Las **figura 2 y 3** resumen los hallazgos de la evaluación del riesgo de sesgos de los artículos incluidos.

Figura 2. Resumen de la evaluación de riesgos de sesgos de los estudios incluidos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Al-Ansari, K. 2010	+	+	+	+	+	+	+
Anil, A. B. 2010	+	?	+	+	+	+	+
Del Giudice, M. 2012	+	+	+	+	+	+	+
Flores-González, J.C. 2015	+	+	+	+	+	+	+
Grewal, S. 2009	+	+	+	+	+	+	?
Jacobs, J. D. 2013	+	+	+	+	+	+	+
Khanal, A. 2015	+	+	+	+	+	+	?
Mandelberg, A. 2003	+	+	+	+	+	+	+
Pandit, S. 2013	+	+	?	?	+	+	+
Reisi, M. 2018	+	+	+	+	+	+	?
Sharma, S. 2020	+	?	?	?	+	+	+
Sharmin, S. 2014	+	+	?	?	?	+	+
Sreenivasa, B. 2015	+	?	?	?	+	+	+
Tal, G. 2006	?	?	+	+	+	+	+
Tinsa, F. 2014	+	+	+	+	+	+	+
Uysalol, M. 2017	+	?	?	+	+	+	+
Zayed, O. M. 2018	+	+	?	?	+	+	+

Figura 3. Gráfica de la evaluación de riesgos de sesgos de los estudios incluidos



The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias

3.4 Desenlace primario: Tiempo de estancia hospitalaria (TEH)

De los 17 estudios incluidos en la revisión, doce abordaron el tiempo de estancia hospitalaria como parte de la estimación de eficacia de la intervención propuesta^(14,16,19,21,22,24,25,27-31), sin embargo, solo en el 75% de estos se evaluó como desenlace primario^(14,16,19,21,22,24,25,27,30), considerando el TEH como el tiempo transcurrido entre el ingreso y alta del servicio de urgencias, tiempo transcurrido desde el ingreso al estudio hasta el alta, o como el tiempo transcurrido desde el ingreso a urgencias y el cumplimiento de criterios de alta para el estudio, en algunos casos viéndose comprometido por condiciones externas del paciente.

Ocho de los estudios fueron reportados en términos de días de estancia hospitalaria y cuatro en términos de horas^(21,22,24,28), para lo cual se realizó una transformación de datos de días a horas mediante el método bootstrapping, explorando la distribución en cada uno de los grupos (intervención y comparador)⁽³⁴⁾, considerando que en uno de los estudios, las horas de estancia fueron reportados como medianas con su rango intercuartílico, sin posibilidad de realizar la transformación de datos a medias y desviación estándar, por lo cual se decidió excluirlo del análisis cuantitativo⁽²¹⁾. De los estudios que evaluaron este desenlace como desenlace primario, cuatro fueron clasificados como de alto riesgo de sesgo de datos incompletos (sesgo de deserción)^(14,16,25,27). Siete fueron realizados en el escenario de hospitalización^(14,16,19,22,24,25,27,31) y dos en el servicio de urgencias^(21,30).

Al realizar un análisis de los datos, se encontró un efecto global positivo con significancia estadística para el uso de la intervención (nebulizaciones con solución salina hipertónica más epinefrina) al compararla con el control, en términos de disminución del tiempo de estancia hospitalaria medido en días (DM -0.45; 95% IC -0.74, -0.15; I²:74%) (ver Forest plot y Funnel plot en **Figura 4 y 5**). En total fueron incluidos 520 pacientes en el brazo de intervención y 499 pacientes en el control. Sin embargo, para el presente análisis se incluyeron estudios con heterogeneidad en relación a la concentración de la solución salina hipertónica y dosis de epinefrina utilizada como intervención y el tipo de comparador del grupo control (solución salina hipertónica sin epinefrina o solución salina normal al 0.9% con o sin la adición de epinefrina). Para abordar esta heterogeneidad, se decidió realizar un análisis de subgrupos en base a si el TEH fue evaluado como desenlace primario o secundario, el escenario donde se realizó el estudio, el tipo de intervención y control evaluado, y la edad de los pacientes incluidos (ver **Tabla 3**).

En el análisis de subgrupos se pudo evidenciar que los estudios en los cuales el tiempo de estancia hospitalaria fue evaluado como desenlace primario, la diferencia de medias mostró un efecto ponderando en disminución de la estancia hospitalaria, favoreciendo a la intervención (DM -0.53; 95% IC -0.91, -0.15; I²:66%); mientras que no fue así para los que evaluaron el TEH como desenlace secundario (DM -0.21; 95% IC -0.66, 0.24; I²:52%).

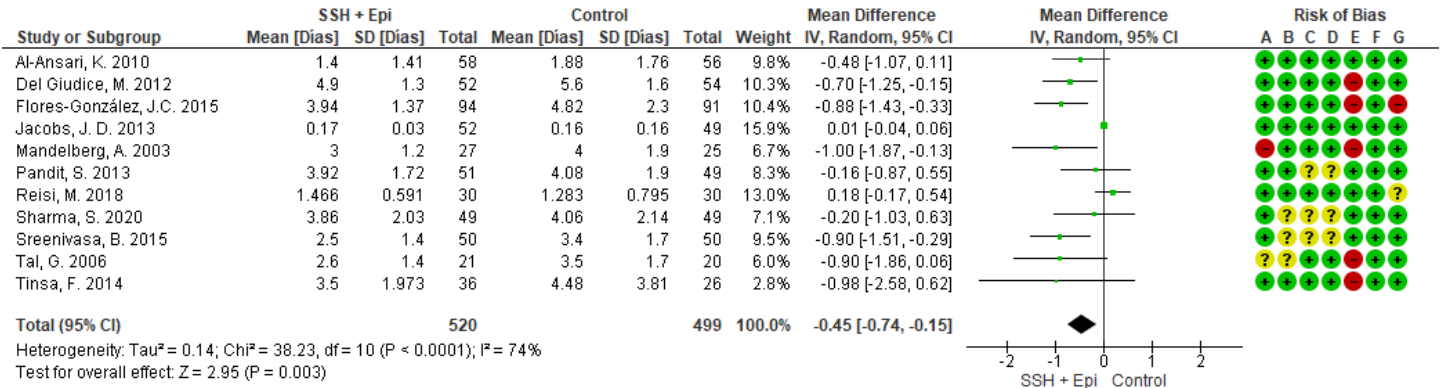
Con respecto al escenario donde se realizó el estudio: En pacientes hospitalizados se demostró una disminución del tiempo de estancia hospitalaria (DM -0.60; 95% IC -1.02, -0.19; I²:66%). La duración de la estancia fue igualmente evaluada en estudios realizados en el servicio de urgencias, sin encontrar un efecto estadísticamente significativo (DM -0.09; 95% IC -0.34, 0.17; I²:31%).

De acuerdo al tipo de intervención activa a comparar, ocho estudios evaluaron el uso de nebulizaciones con solución salina hipertónica 3% más epinefrina entre 1 y 2 mg comparada con nebulizaciones con solución salina normal 0.9% más epinefrina entre 1 y 2mg^(14,19,22,24,25,27,29,30), encontrando nuevamente un efecto que favorece a la intervención en relación al control (DM -0.47; 95% IC -0.82, -0.11; I²:60%).

Finalmente se evaluó el subgrupo de estudios que solo incluyeron pacientes menores de 12 meses, todos realizados en el escenario hospitalario, con un total de 254 pacientes (134 para el grupo intervención y 120 para el control), encontrando un efecto favorecedor para el grupo intervención en

relación con el desenlace TEH (DM -0.70; 95% IC -1.18, -0.21; I²:0%). (ver Forest plot de análisis de subgrupos en **Figura 6**).

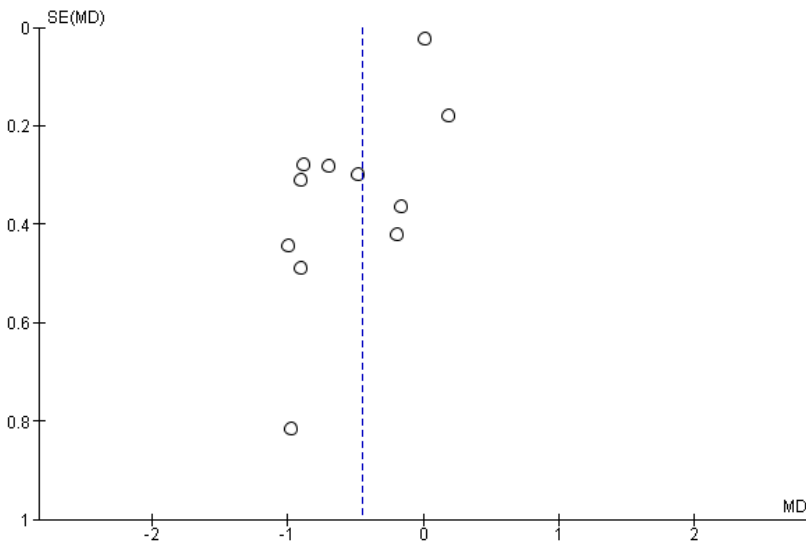
Figura 4. Forest Plot: Tiempo de estancia hospitalaria



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 5. Funnel Plot: Tiempo de estancia hospitalaria



3.5 Desenlace secundario: Clasificación de gravedad

La clasificación de gravedad fue evaluada de forma variable en los estudios incluidos, teniendo en cuenta que uno de ellos no realizó evaluación de este desenlace clínico⁽²¹⁾. De los 16 estudios que reportaron datos de clasificación de gravedad, trece lo hicieron mediante la evaluación de la escala de gravedad propuesta por Wang en 1992⁽³³⁾, sin embargo, uno de estos utilizó una modificación de dicha escala⁽²⁸⁾. Igualmente, dos estudios abordaron este desenlace mediante el Instrumento de Evaluación de Dificultad Respiratoria (RDAI score por sus siglas en inglés)⁽³⁵⁾, con registro de datos tomados previos a la terapia administrada y 60 minutos⁽³⁰⁾ o 120 minutos⁽¹⁵⁾ después de esta; y un estudio evaluó la gravedad de los pacientes mediante la escala Wood-Downes Scale modificada por Ferres⁽¹⁶⁾. En la **Tabla 2** se encuentran descritas las diferentes escalas de clasificación de gravedad utilizadas en los estudios, los aspectos clínicos que evalúan cada una y su respectiva puntuación de gravedad.

Para abordar la heterogeneidad del desenlace secundario: Clasificación de gravedad, se realizó un análisis de subgrupos determinados por el tipo de escala de clasificación utilizada y momento de medición del desenlace.

Respecto al tipo de escala de clasificación utilizada, se incluyeron aquellos estudios que habían evaluado este desenlace mediante la escala propuesta por Wang et al, con resultados reportados 24 horas posterior a la intervención, tres de los estudios incluidos fueron realizados con pacientes en el servicio de hospitalización. Si bien, el resultado favorece al grupo de intervención, este no fue estadísticamente significativo (DM -0.28; 95% IC -0.58, 0.01; I²:47%)^(24,25,27,29) (ver **Figura 7** correspondiente a *Forest Plot* del desenlace evaluado). Este resultado fue concordante con el obtenido al realizar un análisis de subgrupos incluyendo aquellos estudios que habían evaluado esta misma escala a los 30 minutos^(18,20,26,31) y 60 minutos de la intervención (DM -0.30; 95% IC -0.63, 0.03; I²:0%) y (DM -0.32; 95% IC -0.90, 0.27; I²:76%) respectivamente (ver **Figura 8** y **Tabla 4**).

En concordancia con lo anterior, los dos estudios que evaluaron la clasificación de gravedad como desenlace mediante el Instrumento de Evaluación de Dificultad Respiratoria (RDAI)^(15,30), no demostraron una mejoría estadísticamente significativa en la escala de gravedad.

Llamativamente, en el estudio de Flores-Gonzalez y cols⁽¹⁶⁾, el cual abordó este desenlace mediante la evaluación de la escala conocida como Wood-Downes Scale modified by Ferres, se encontró una disminución estadísticamente significativa en la clasificación de gravedad a partir del tercer día de tratamiento con la terapia combinada, en este caso consistente en nebulizaciones con solución salina hipertónica al 3% más 3mg de epinefrina, comparado con el uso de nebulizaciones con solución salina hipertónica al 3% más placebo.

3.6 Desenlace secundario: Eventos adversos

Quince de los estudios incluyeron en su análisis la evaluación de eventos adversos asociados al tratamiento. De estos, solo uno reportó la presencia de vómito en 3 pacientes del grupo intervención (Nebulizaciones con 0.5ml de epinefrina racémica al 2.25% en 2.5ml de solución salina al 3%) y deposiciones diarreicas en 1 de los pacientes de este mismo grupo⁽¹⁵⁾. Igualmente, en uno de los estudios se reportó la aparición de taquicardia, palidez, temblor, náuseas o vomito en 6.7% de los pacientes del grupo de intervención (solución hipertónica al 3% + epinefrina), mientras que el en grupo control (solución salina normal al 0.9% + epinefrina) se reportó la aparición de estos eventos en 9.3% de los estudiados⁽²¹⁾.

Adicionalmente, dos de los estudios hacen referencia de sintomatología de aparición posterior al inicio de la intervención, uno de ellos lo relaciona directamente con el inicio de la administración del tratamiento⁽¹⁴⁾, sin embargo, estos pacientes fueron retirados de los análisis estadísticos y de las conclusiones de dichos estudios. En la **Tabla 5** se describen los reportes de cada estudio en relación con este desenlace.

4. DISCUSIÓN

La bronquiolitis, según la Academia Americana de Pediatría, se define como aquella infección respiratoria aguda de la vía aérea inferior en menores de 2 años, de etiología viral, caracterizada por la presencia de edema y necrosis de las células epiteliales de la vía aérea pequeña con obstrucción de la misma secundaria al aumento de las secreciones y detritos celulares, siendo una causa común de consulta a urgencias y hospitalización⁽³⁶⁻³⁸⁾. A la fecha se han propuesto múltiples esquemas terapéuticos en Colombia y el mundo, la *Guía de Práctica Clínica (GPC) para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la Neumonía en niños menores de 5 años y Bronquiolitis en niños menores de 2 años en servicios de baja complejidad* enumeró las recomendaciones actuales para el abordaje y tratamiento de este grupo de pacientes⁽¹⁰⁾, con recomendaciones en contra del uso de antibióticos, broncodilatadores beta 2 adrenérgicos de acción corta, esteroides sistémicos o inhalados, solución salina hipertónica o adrenalina para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de menores de 2 años con bronquiolitis. Sin embargo, esta guía aún no ha sido sometida a actualización en relación a la evidencia científica que ha sido publicada en los últimos 8 años, Dentro de los esquemas terapéuticos que se han propuesto en este periodo de tiempo, se encuentra el uso de nebulizaciones con solución salina hipertónica combinada con epinefrina, terapia que fue considerada dentro de la realización de la guía antes mencionada, sin embargo, para la fecha, aún existía mucha incertidumbre en su verdadero efecto.

Esta es la primera revisión sistemática y metanálisis realizada en el país que aborda la terapia combinada (solución salina hipertónica más epinefrina) como esquema terapéutico, en pacientes con bronquiolitis aguda.

En relación a los desenlaces evaluados, mediante esta revisión sistemática de la literatura se pudo demostrar una reducción en el tiempo de estancia hospitalaria de pacientes menores de 2 años con bronquiolitis aguda tratados con la terapia combinada al compararse con otras intervenciones (DM -0.45 días; 95% IC -0.74, -0.15; I²:74%), hallazgo con significancia estadística. Este resultado fue concordante con lo publicado previamente en dos metanálisis en red que buscaron comparar el uso de múltiples intervenciones en pacientes con bronquiolitis, el primero de estos fue publicado en el año 2018 por Guo C y cols⁽⁴²⁾, en el cual se encontró una reducción del tiempo de estancia hospitalaria en estudios que abordaron el uso de solución salina hipertónica más epinefrina al comparar esta intervención con placebo (DM: -2.7 días, 95% IC -4.81, - 0.75). El segundo metanálisis en red que evaluó la terapia combinada fue publicado en mayo 2021 en la revista *Pediatrics* por Elliot, S.A y cols⁽⁴¹⁾, sin embargo, a pesar de que este metanálisis reportó una disminución del tiempo de estancia hospitalaria de significancia estadística en pacientes tratados con nebulizaciones con solución salina hipertónica más epinefrina (DM -0.91 días, 95% IC: -1.42, -0.39), la calificación que le otorgaron a este resultado fue de baja confianza en relación a los sesgos encontrados y a la heterogeneidad de los estudios, según la herramienta de evaluación de credibilidad para metanálisis en red denominada como CINeMA (Confidence in Network Meta-Analysis)⁽⁴³⁾.

En abril de 2022 fue publicada una revisión sistemática y metanálisis realizada en Brasil por Pereira, R.A y cols, titulada *Effects of nebulized epinephrine in association with hypertonic saline for infants with acute bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis* ⁽⁴⁴⁾, en la cual, de forma concordante con los resultados de este estudio, se encontró una alta heterogeneidad en los estudios incluidos, con sesgos de selección y de desviación de las intervenciones previstas. Igualmente, el grupo de investigadores reportó una reducción de significancia estadística en el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes tratados con nebulizaciones con solución salina hipertónica más epinefrina, al compararla con otras intervenciones (DM: -0.35 días, 95% IC -0.62, - 0.08). Sin embargo, a diferencia de la presente revisión sistemática, ellos incluyeron dos referencias que fueron excluidas en el análisis cuantitativo realizado en esta investigación. El primero fue el estudio publicado por Bueno-Campana en el 2014, donde su comparador (uso de cánula nasal de alto flujo) no se encontraba pautado previamente en los criterios de inclusión. Y el segundo, consistió en un

estudio excluido para el análisis cuantitativo dada la limitación encontrada para la transformación de los datos reportados en este estudio⁽²¹⁾.

Adicionalmente se resalta la presencia de algunas inconsistencias encontradas en los datos reportados en el análisis cuantitativo de la revisión sistemática realizada por Pereira, R.A. y cols⁽⁴⁴⁾, al compararlos con los datos de estudios originales, lo cual podría explicar las diferencias encontradas en este metanálisis con la presente revisión.

Mediante el análisis de subgrupos realizado dada la heterogeneidad de los estudios incluidos, se pudo determinar que el tiempo de estancia hospitalaria fue menor cuando se incluían exclusivamente los ocho estudios que evaluaron este desenlace en pacientes hospitalizados, con un total de 705 pacientes y una diferencia de medias de -0.61 días (DM -0.61; 95% IC -1.02, -0.19; I²:66%), a diferencia de lo encontrado al realizar un análisis de subgrupos incluyendo solamente aquellos estudios que evaluaron el desenlace en el servicio de urgencias (DM -0.09; 95% IC -0.34, 0.17; I²:31%), donde el resultado tiende a favorecer a la intervención pero sin una significancia estadística. Este resultado estuvo en contra a lo reportado en el metanálisis realizado por Pereira, R.A. y cols⁽⁴⁴⁾, donde el efecto global de la intervención reportó una reducción del tiempo de estancia hospitalaria, pero el análisis de subgrupos según el escenario clínico no fue concordante con este resultado. Esta misma situación se encontró en el análisis de subgrupos por edad de los pacientes, donde en este metanálisis referenciado reportan una reducción del TEH sin significancia estadística (DM -0.35; 95% IC -0.90, 0.21; I²:47%), mientras que en el análisis realizado en la presente revisión, al incluir cuatro estudios que evaluaron este desenlace en pacientes menores de 12 meses, se encontró una reducción de 0.7 días en el tiempo de estancia hospitalaria con significancia estadística y baja heterogeneidad.

Respecto a la evaluación realizada según la intervención y comparador utilizados en cada uno de los estudios incluidos en la revisión sistemática, buscando resolver la incertidumbre generada por la heterogeneidad de los mismos, se decidió agrupar aquellos estudios que tuvieran como intervención el uso de solución salina al 3% + Epinefrina 1 a 2mg versus solución salina al 0.9% + Epinefrina 1 a 2 mg, encontrando igualmente un efecto positivo que favorecía a la intervención, con una diferencia de medias de -0.47 días. Sin embargo, a raíz de la evidencia actual, no es posible realizar una recomendación respecto a la dosis de la intervención e intervalo de su administración necesario para reproducir este hallazgo. A pesar de esto, se espera que esta revisión sirva como punto de partida para nuevos estudios que busquen dilucidar esta pregunta clínica.

Finalmente, se resalta que la fecha de la realización de esta revisión sistemática y metanálisis, este es el único estudio de este tipo que ha explorado la diferencia en los resultados según el tipo de desenlace evaluado en cada uno de los ensayos clínicos incluidos (tiempo de estancia hospitalaria como desenlace primario o secundario). Su importancia radica en el principio investigativo, donde el esfuerzo metodológico de estos estudios fue enfocado o no en la evaluación de este desenlace. Destacando la evidencia de una diferencia de medias que fue incluso mayor y con significancia estadística cuando se analizaba este desenlace en estudios que lo habían evaluado como desenlace primario (DM -0.53; 95% IC -0.91, -0.15; I²:66%), mientras que este hallazgo no fue reproducible cuando se analizaba en estudios que habían evaluado el TEH como desenlace secundario (DM -0.21; 95% IC -0.66, 0.24; I²:52%).

Al igual que lo ocurrido con el desenlace primario de este estudio, al realizar una evaluación de los desenlaces secundarios propuestos, específicamente en el cambio de la clasificación de gravedad de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados para la revisión, se encontró una gran variabilidad en la escala clasificación de gravedad utilizada, en el momento de evaluación de la misma y en su forma de reporte, limitando la realización de un metanálisis que incluyera todos los estudios que evaluaron este desenlace. Es por esto que se decidió realizar un análisis de subgrupos, agrupando los estudios que evaluaron este desenlace mediante la clasificación propuesta por Wang en el año 1992⁽³³⁾, sin embargo, no se pudo demostrar un efecto estadísticamente significativo en la

disminución de la clasificación de gravedad cuando se evaluó a los 30 minutos, 60 minutos y 24 hora de la terapia combinada como intervención en pacientes con bronquiolitis, contrario a lo reportado por Flores González⁽¹⁶⁾, quien en su ensayo clínico con asignación aleatoria reportó una disminución en la clasificación de gravedad evaluada (WDF) con significancia estadística cuando, a partir del tercer día de tratamiento con la terapia combinada. Sin embargo, no hubo un cambio significativo previo al tercer día de tratamiento, pudiendo estar en relación a la evolución natural de la enfermedad.

Respecto al reporte de eventos adversos asociados al tratamiento, solo dos estudios reportaron eventos adversos en los pacientes evaluados^(15,21), los cuales se limitaron a síntomas gastrointestinales (nauseas, vomito y deposiciones diarreicas), taquicardia, palidez y temblor. síntomas que incluso estuvieron presentes en menor frecuencia que en el grupo control, según los datos publicados en el estudio de Uysalol, M. y cols⁽²¹⁾, estos hallazgos fueron concordantes con lo reportado en el metanálisis de Pereira, R.A.⁽⁴⁴⁾, sin posibilidad de realizar una comparación con los dos metanálisis en red publicados en los últimos 4 años dado que estos no incluyeron este desenlace en su análisis. Llamativamente, en el estudio llevado a cabo por Mandelberg y cols⁽¹⁴⁾, un paciente del grupo control (nebulizaciones con solución salina normal al 0.9% más epinefrina), presentó deterioro clínico inmediatamente después de la primera nebulización, requiriendo ventilación mecánica. Este deterioro se atribuyó al uso de epinefrina en la nebulización, sin embargo, este paciente no fue incluido dentro del análisis estadístico de dicho estudio.

Durante la realización del presente estudio se destaca el sometimiento a evaluación del protocolo por parte del Comité de Programa de Pediatría de la Universidad de Antioquia, al igual de la ausencia de modificaciones mayores al protocolo inicial. Igualmente se trata de un estudio en el que se realizó la selección de estudios, evaluación de sesgos y extracción de datos de forma independiente por dos evaluadores, con una estrategia de búsqueda extensa y sin restricciones, incluyendo de estudios de diferentes lugares geográficos y poblaciones diversas, asociado a la posibilidad de realizar un análisis cuantitativo de los datos tipo metanálisis en dos de los desenlaces propuestos en el protocolo inicial.

Finalmente, como limitaciones durante la realización de esta revisión sistemática se resalta la ausencia de registro previo del protocolo de investigación diseñado para su consulta por externos y la dificultad para acceder a la evaluación de texto completo de siete de las referencias obtenidas en la búsqueda, sin embargo, cinco de ellas hacían parte de protocolos publicados en la plataforma de Clícaltrials y dos de ellos se presume consistían en duplicados de artículos previamente evaluados, sin embargo, no se pudo realizar una determinación clara de este aspecto sin la lectura del texto original completo.

Se espera poder contar en el futuro con más ensayos clínicos aleatorizados que aborden esta opción terapéutica en busca de la mejoría de los desenlaces en pacientes con bronquiolitis aguda.

5. CONCLUSIONES

La terapia combinada (nebulizaciones con solución salina hipertónica más epinefrina) disminuyó el tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con bronquiolitis aguda de forma estadísticamente significativa, sin embargo, el impacto clínico deberá considerarse a la luz de cada uno de los escenarios al que se vea enfrentado, pudiendo tomar de base el presente estudio para próximas investigaciones en relación al tipo de intervención, dosis e intervalos de administración de la terapia combinada en este grupo de pacientes.

Respecto a los desenlaces secundarios, sin bien no se demostró un cambio significativo en la clasificación de gravedad evaluada, se requieren más estudios para realizar una afirmación de su real impacto.

Igualmente se destaca la seguridad de la terapia combinada reportada en los estudios incluidos, sin eventos adversos graves asociados a la intervención.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Infección respiratoria aguda (2019). Boletín Epidemiológico Semanal-Instituto Nacional de Salud. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. ISSN 2357-6189..
2. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DFM, Mansbach JM, Camargo CA. Temporal trends in emergency department visits for bronchiolitis in the United States, 2006 to 2010. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(1):11–8.
3. National Institutes for Health and Care Excellence. Bronchiolitis in children : diagnosis and management. *Natl Inst Heal Clin Excell.* 2015;(NG9):1–21.
4. Guitart C, Alejandre C, Torrús I, Balaguer M, Esteban E, Cambra FJ, et al. Impact of a modification of the clinical practice guide of the American Academy of Pediatrics in the management of severe acute bronchiolitis in a pediatric intensive care unit. *Med Intensiva (English Ed [Internet].* 2021;45(5):289–97.
5. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0.* Cochrane Database Syst Rev. 2011;1–639.
6. Alvis-Zakzuk NJ, Castañeda-Orjuela C, Díaz-Jiménez D, Castillo-Rodríguez L, Cotes KP, Chaparro P, et al. Inequalities on mortality due to acute respiratory infection in children: A Colombian analysis. *Biomedica.* 2018;38(4):586–93.
7. Gamba-Sanchez N, Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP. Epidemic activity of respiratory syncytial virus is related to temperature and rainfall in equatorial tropical countries. *Epidemiol Infect.* 2016;144(10):2057–63.
8. S C, D K, N C, N J, Chandelia S, Kumar D, et al. Magnesium sulphate for treating acute bronchiolitis in children up to two years of age (Review). *Cochrane Libr Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 14;2020(12).
9. García M. LG, Murua JK, Callejón AC. Bronquiolitis aguda viral. *Soc Española Neumol Pedriátrica.* 2017;1(1):85–102.
10. Contreras Ortiz JO. Guía de práctica clínica para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolitis en niños y niñas menores de 2 años. 2014. 207 p.
11. AM G, Brower M. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane database Syst Rev [Internet].* 2010;(12):CD001266.
12. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6):CD003123.
13. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: A systematic review. *Pediatrics.* 2015;136(4):687–701.
14. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Balin A, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest.* 2003;123(2):481–7.
15. Grewal S, Ali S, McConnell DW, Vandermeer B, Klassen TP. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis in the emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(11):1007–12.
16. Flores-González JC, Matamala-Morillo MA, Rodríguez-Campoy P, Pérez-Guerrero JJ, Serrano-Moyano B, Comino-Vazquez P, et al. Epinephrine improves the efficacy of nebulized hypertonic saline in moderate bronchiolitis: A randomised clinical trial. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142847.

17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
18. Sharmin S, Helaly L, Sarker ZH, Amin R, Ahmed S, Alam ST. Efficacy of nebulised L-adrenaline with 3% hypertonic saline versus normal saline in bronchiolitis. *Bangabandhu Sheikh Mujib Med Univ J*. 2016;7(1):15.
19. Sreenivasa B (2015) A randomized controlled study of nebulized 3% saline versus 0.9% saline with adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis. A randomized controlled study of nebulized 3% saline versus 0.9% saline with adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis. *Int J Heal Allied Sci*. 2015;2(2):55–8.
20. Khanal A, Sharma A, Basnet S, PR S, FC G. Nebulised hypertonic saline (3%) among children with mild to moderately severe bronchiolitis--a double blind randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2015;15:115.
21. Uysalol M, Haşlak F, Özünal ZG, Vehid H, Uzel N. Rational drug use for acute bronchiolitis in emergency care. *Turk J Pediatr*. 2017;59(2):155–61.
22. Reisi M, Afkande N, Golmakani H, Khademian M. Normal saline vs. hypertonic saline nebulization for acute bronchiolitis: a randomized clinical trial. *Int J Pediatr [Internet]*. 2018;6(11):8507–16.
23. Zayed OM. Short Term Effects of Nebulized Epinephrine as a Treatment of Viral Bronchiolitis. *EC Pulmonol Respir Med*. 2018;9:620–4.
24. Sharma S, Jha G, Singh BK, Kumar S, Kumar S. RCT Comparing 3 % Hypertonic Saline & Normal Saline , When Given With L-Epinephrine Nebulisation in Management of Infants with Moderate to Severe Bronchiolitis . Abstract : 2020;19(4):46–50.
25. Tal G, Cesar K, Oron A, Hourri S, Ballin A, Mandelberg A. Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *Isr Med Assoc J [Internet]*. 2006;8(3):169–73.
26. AB A, Anil M, AB S, Cetin N, Bal A, Aksu N. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol-normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. [Internet]. Vol. 45, *Pediatric pulmonology*. United States; 2010. p. 41–7.
27. Del Giudice MM, Saitta F, Leonardi S, Capasso M, Niglio B, Chinellato I, et al. Effectiveness of nebulized hypertonic saline and epinephrine in hospitalized infants with bronchiolitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25(2):485–91.
28. Jacobs JD, Foster M, Wan J, Pershad J, JD J, Foster M, et al. 7% hypertonic saline in acute bronchiolitis: A randomized, controlled, double-blind trial. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(10):1096.
29. Al-Ansari K, Sakran M, Davidson BL, El Sayyed R, Mahjoub H, Ibrahim K. Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *J Pediatr*. 2010;157(4):630–4, 634.e1.
30. Pandit. Utility of Hypertonic Saline in the Management of Acute Bronchiolitis in Infants: A Randomised Controlled Study. *Int J Clin Pediatr*. 2013;2(1):24–9.
31. Faten T, Sana A, Imen BH, Samia H, Ines B, Bechir Z, et al. A randomized, controlled trial of nebulized 5% hypertonic saline and mixed 5% hypertonic saline with epinephrine in bronchiolitis. *Tunis Med*. 2014;92(11):674–7.
32. Yepes-Nuñez JJ, Urrútia G, Romero-García M, Alonso-Fernández S. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790–9.

33. Wang EEL, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(1):106–9.
34. Gil Flores J. Aplicación Del Método Bootstrap Al Contraste De Hipótesis En La Investigación Educativa. *Rev Educ.* 2003;336(2005):251–65.
35. DI L, Lister G, H VK, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. Vol. 79, *Pediatrics.* United States; 1987. p. 939–45.
36. Ho NT, Thompson C, Nguyen L, Nhan T, Chau NVV, Wolbers M, et al. Retrospective analysis assessing the spatial and temporal distribution of paediatric acute respiratory tract infections in Ho Chi Minh City , Vietnam. 2018;1–10.
37. Silver AH, Nazif JM. Bronchiolitis American Academy of Pediatrics. *Pediatr Rev.* 2019;568–76.
38. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1474–502.
39. RA P, VO de A, Zambrano M, Zhang L, SL A. Effects of nebulized epinephrine in association with hypertonic saline for infants with acute bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis. *Heal Sci reports.* 2022;5(3):e598.
40. Bueno Campaña M, Olivares Ortiz J, Notario Muñoz C, Rupérez Lucas M, Fernández Rincón A, Patiño Hernández O, et al. High flow therapy versus hypertonic saline in bronchiolitis: randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2014;99(6):511–5.
41. Elliott SA, Gaudet LA, Fernandes RM, Vandermeer B, Freedman SB, Johnson DW, et al. Comparative efficacy of bronchiolitis interventions in acute care: A network meta-analysis. *Pediatrics.* 2021;147(5).
42. Guo C, Sun X, Wang X, Guo Q, Chen D. Network Meta-Analysis Comparing the Efficacy of Therapeutic Treatments for Bronchiolitis in Children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42(1):186-195.
43. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17(4):e1003082.
44. Pereira RA, Oliveira de Almeida V, Zambrano M, Zhang L, Amantéa SL. Effects of nebulized epinephrine in association with hypertonic saline for infants with acute bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep.* 2022;5(3):e598.

Apéndice 2: Estrategias de búsqueda

PUBMED: Fecha de ejecución: 06 de abril de 2022.

(((((Infant) OR (child)) OR (Bronchiolitis) OR (Viral bronchiolitis)) AND (((Hypertonic Saline Solution) OR (Epinephrine) OR (Racpinephrine))) AND (((((((Oxygen Inhalation Therapies) OR (Fluid Therapy)) OR (Saline Solution)) OR (Hypertonic Saline Solution)) OR (Epinephrine)) OR (Racpinephrine)) OR (Placebo))) AND (((((Hospitalization) OR (Severity of illness index)) OR (Critical care)) OR (Drug Related Side Effects)) OR (Adverse Reactions)))

Se obtuvieron 545 resultados

LILACS: Por medio de la plataforma Portal Regional de la Biblioteca Virtual en Salud. Fecha de ejecución: 10 de junio de 2022.

((Infant) OR (Child) OR (Bronchiolitis) OR (Viral bronchiolitis)) AND ((Hypertonic Saline Solution OR Epinephrine OR Racpinephrine)) AND ((Oxygen Inhalation Therapies OR Fluid Therapy OR Saline Solution OR Hypertonic Saline Solution OR Epinephrine OR Racpinephrine OR Placebo))

Se obtuvieron 57 resultados.

EMBASE: Fecha de ejecución: 08 de junio de 2022.

1. 'bronchiolitis'/exp OR bronchiolitis OR 'viral bronchiolitis'/exp
2. 'hypertonic saline solution' OR 'sodium chloride'/exp
3. 'adrenalin'/exp OR adrenalin OR 'epinephrine'/exp OR 'racpinephrine'/exp
4. 'adrenalin'/exp OR adrenalin OR 'epinephrine'/exp OR 'racpinephrine'/exp OR 'ringer solution'/exp OR 'fluid therapy'/exp OR 'inhalational drug administration'/exp OR 'sodium chloride'/exp OR 'hypertonic saline solution'
5. 'length of stay'/exp OR 'length of stay' OR (('length'/exp OR length) AND of AND stay) OR 'hospitalization'/exp OR 'severity of illness index'/exp OR 'intensive care'/exp OR 'adverse drug reaction'/exp OR 'adverse device effect'/exp
6. #2 AND #3
7. #1 AND #4 AND #5 AND #6

Se obtuvieron 139 resultados

Epistemonikos: Fecha de ejecución: 11 de junio de 2022

(title:(title:(Infant) OR abstract:(Infant)) OR (title:(Child) OR abstract:(Child)) OR (title:(Bronchiolitis) OR abstract:(Bronchiolitis))) OR abstract:(title:(Infant) OR abstract:(Infant)) OR (title:(Child) OR abstract:(Child)) OR (title:(Bronchiolitis) OR abstract:(Bronchiolitis))) AND (title:(title:(Hypertonic Saline Solution) OR abstract:(Hypertonic Saline Solution)) OR (title:(Epinephrine) OR abstract:(Epinephrine)) OR (title:(Racpinephrine) OR abstract:(Racpinephrine))) OR abstract:(title:(Hypertonic Saline Solution) OR abstract:(Hypertonic Saline Solution)) OR (title:(Epinephrine) OR abstract:(Epinephrine)) OR (title:(Racpinephrine) OR abstract:(Racpinephrine))) AND (title:(title:(Oxygen Inhalation Therapies) OR abstract:(Oxygen

Inhalation Therapies)) OR (title:(Fluid Therapy) OR abstract:(Fluid Therapy)) OR (title:(Saline Solution) OR abstract:(Saline Solution)) OR (title:(Hypertonic Saline Solution) OR abstract:(Hypertonic Saline Solution)) OR (title:(Epinephrine) OR abstract:(Epinephrine)) OR (title:(Racpinephrine) OR abstract:(Racpinephrine)) OR (title:(Placebo) OR abstract:(Placebo))) OR abstract:((title:(Oxygen Inhalation Therapies) OR abstract:(Oxygen Inhalation Therapies)) OR (title:(Fluid Therapy) OR abstract:(Fluid Therapy)) OR (title:(Saline Solution) OR abstract:(Saline Solution)) OR (title:(Hypertonic Saline Solution) OR abstract:(Hypertonic Saline Solution)) OR (title:(Epinephrine) OR abstract:(Epinephrine)) OR (title:(Racpinephrine) OR abstract:(Racpinephrine)) OR (title:(Placebo) OR abstract:(Placebo)))) AND (title:((title:(Hospitalization) OR abstract:(Hospitalization)) OR (title:(Severity of illness index) OR abstract:(Severity of illness index)) OR (title:(Critical care) OR abstract:(Critical care)) OR (title:(Drug Related Side Effects) OR abstract:(Drug Related Side Effects)) OR (title:(Adverse Reactions) OR abstract:(Adverse Reactions)))) OR abstract:((title:(Hospitalization) OR abstract:(Hospitalization)) OR (title:(Severity of illness index) OR abstract:(Severity of illness index)) OR (title:(Critical care) OR abstract:(Critical care)) OR (title:(Drug Related Side Effects) OR abstract:(Drug Related Side Effects)) OR (title:(Adverse Reactions) OR abstract:(Adverse Reactions))))))

Se obtuvieron 32 resultados

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) vía OVID: Fecha de ejecución: 11 de junio de 2022

1. (infant or child or viral bronchiolitis or bronchiolitis).af.
2. (Racpinephrine or Epinephrine or Hypertonic Saline Solution).af.
3. (Oxygen Inhalation Therapies or Racpinephrine or Fluid Therapy or Epinephrine or Hypertonic Saline Solution or Saline Solution).af.
4. (Critical care or Hospitalization or Drug Related Side Effects or Adverse Reactions or Severity of illness index).af.
5. 1 and 2 and 3 and 4

Se obtuvieron 143 resultados

ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>): Fecha de ejecución: 11 de junio de 2022.

Oxygen Bronchiolitis	10 studies	357 studies
Wheezy Bronchitis	--	4 studies
Hypertonic Saline Solution	10 studies	238 studies
Hypertonic Saline	10 studies	233 studies
hypertonic sodium chloride	--	6 studies
Saline Hypertonic Solution	--	1 studies
Saline Solution	10 studies	14,329 studies
Saline	10 studies	12,350 studies

Sodium Chloride	4 studies	2,734 studies
NaCl 0.9%	--	381 studies
Hypertonic Saline	10 studies	238 studies
hypertonic sodium chloride	--	6 studies
Saline Hypertonic Solution	--	1 studies
Solution	3 studies	16,453 studies
Resolution	--	1,361 studies
Resolve	--	220 studies
Resolved	--	166 studies
Saline	10 studies	14,329 studies
Sodium Chloride	4 studies	2,734 studies
NaCl 0.9%	--	381 studies
Hypertonic	10 studies	324 studies

Se obtuvieron 10 resultados

LA Referencia (<https://www.lareferencia.info/es/>): Fecha de ejecución: 11 de junio de 2022.

(Todos los Campos: Infant O Todos los Campos:Child O Todos los Campos:Bronchiolitis) Y (Todos los Campos:Hypertonic Saline Solution O Todos los Campos:Epinephrine O Todos los Campos:Racepinephrine)

No coincide ningún recurso

Open Grey Literature in Europe (<https://opengrey.eu/>): Fecha de ejecución: 11 de junio de 2022.

hypertonic saline solution OR epinefrine AND bronchiolitis

No se encontraron resultados que coincidan con sus criterios en los conjuntos de datos publicados

Apéndice 3. Características de los estudios excluidos

Título	Autor	Año	Motivo de exclusión
Effect of Nebulized Hypertonic Saline Treatment in Emergency Departments on the Hospitalization Rate for Acute Bronchiolitis: A Randomized Clinical Trial.	Angoulvant, F	2017	Intervención incorrecta **
3% Hypertonic Saline Versus Normal Saline in Inpatient Bronchiolitis: A Randomized Controlled Trial.	Silver, AH	2015	Intervención incorrecta **
Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial.	Morikawa, Y	2018	Intervención incorrecta **
Effectiveness of inhaled hypertonic saline in children with bronchiolitis	Li, G	2014	Intervención incorrecta **
Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in the emergency department: a randomized clinical trial.	Florin, TA	2014	Intervención incorrecta **
Nebulized hypertonic saline inhalations do not shorten hospital stays in infants with bronchiolitis.	Heikkilä, P	2016	Intervención incorrecta **
Nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized children with moderate to severe viral bronchiolitis	Luo, Z	2011	Intervención incorrecta **
Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants	Kuzik BA	2007	Intervención incorrecta **
Comparison of the Effects of Salbutamol, Epinephrine, and 5% Inhaled Hypertonic Saline on Infants with Acute Bronchiolitis	Barati, L	2022	Intervención incorrecta --
Role of nebulized epinephrine in moderate bronchiolitis: a quasi-randomized trial	Yasin, F	2021	Intervención incorrecta °°
Bronchiolitis in clinical practice	Del Giudice, M.M	2017	Texto completo no disponible
A comparative study of two medication groups of infants with moderate bronchiolitis	Yasin, F	2014	Texto completo no disponible
Hypertonic saline in the treatment of acute bronchiolitis in the Emergency Department	Mandelberg, A	2010	Duplicado
Hypertonic saline for bronchiolitis	Van, N	2008	Intervención incorrecta **
Comparison of the efficacy of nebulized L-epinephrine, salbutamol and normal saline in acute bronchiolitis: A randomized clinical trial	Khashabi, J	2005	Intervención incorrecta --
Current treatment for acute viral bronchiolitis in infants	Martinón-Torres, F.	2003	Tipo de estudio

A comparative study on use of 3% saline versus 0.9% saline nebulization in children with bronchiolitis.	Ojha, AR	2014	Intervención incorrecta **
Randomized, placebo-controlled trial of albuterol and epinephrine at equipotent beta-2 agonist doses in acute bronchiolitis.	Ralston S	2005	Intervención incorrecta ↯
Principal findings of systematic reviews for the management of acute bronchiolitis in children	Castro-Rodriguez J.A	2015	Tipo de estudio
A randomized, multicenter, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with 3% hypertonic saline solution compared with 0.9% saline solution in hospitalized infants with RS viral bronchiolitis	-	2009	Texto completo no disponible
Efficacy of 3% Hypertonic Saline in Acute Viral Bronchiolitis	Gajdos, V.	2012	Texto completo no disponible
Does nebulized epinephrine improve the efficacy of hypertonic saline solution in the treatment of hospitalized moderate acute bronchiolitis? A double blind, randomized clinical trial	Flores-González JC	2016	Texto completo no disponible
Nebulized 3% saline plus epinephrine equals 0.9% saline plus epinephrine in infants with bronchiolitis	Grewal, S	2010	Duplicado
High flow therapy versus hypertonic saline in bronchiolitis: randomised controlled trial	Bueno-Campana, M	2014	Intervención incorrecta
Nebulized 3% Hypertonic Saline in the Treatment of Acute Bronchiolitis	Badawy, M	2019	Texto completo no disponible
Inhaled Hypertonic Saline Use in the Emergency Department to Treat Acute Viral Bronchiolitis	D-Leme, M	2015	Texto completo no disponible
The effect of 3% and 6% hypertonic saline in viral bronchiolitis: a randomised controlled trial.	Teunissen, J	2014	Intervención incorrecta **
Nebulized 3% Hypertonic Saline Solution Treatment of Bronchiolitis in Infants	Sosa-Bustamante, GP	2017	Intervención incorrecta **
Nebulized 3% Hypertonic Saline vs. Standard of Care in Patients With Bronchiolitis	Braund, C	2020	Intervención incorrecta **

** Comparación: nebulizaciones con SSH vs SSN sin adición de epinefrina.

-- Comparación: nebulizaciones con salbutamol y epinefrina vs solución salina en diferentes concentraciones.

°° Comparación: nebulizaciones con SSH sin epinefrina vs epinefrina en agua destilada.

↯ Comparación: nebulizaciones con albuterol vs epinefrina

| Comparación: nebulizaciones con SSH con epinefrina vs cánula nasal de alto flujo

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos

Al-Ansari, K. 2010	
Metodología	Diseño: Ensayo Clínico aleatorizado, doble ciego, controlado
Participantes	<p>Escenario: Urgencias. Unidad de estancia corta del Centro de Emergencias Pediátricas del Hamad General Hospital, Qatar.</p> <p>Fecha de realización: septiembre de 2007 a diciembre de 2008</p> <p>Financiación: Estudio soportado por la Corporación Medica Hamad quien empleó a todos los médicos menos a BD.</p> <p>Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de la solución salina al 5%, 3% y 0.9% para el tratamiento de la bronquiolitis aguda en el contexto prehospitalario.</p> <p>Aleatorización: Esquema de aleatorización mediante una lista de números aleatorios generada por computador, donde el médico ingresaba al paciente en orden consecutivo donde identificaban un sobre sellado con 1 de los 3 códigos en su interior, correspondientes a 1 de los 3 diferentes bolsas estériles de 500ml de solución salina al 5%, 3% o 0.9% preparadas cada mañana por un farmacéuta ciego para la asignación del paciente.</p> <p>Inclusión: Pacientes con historia de infección viral de vías respiratorias superiores seguido por sibilancias o crépitos a la auscultación, y una clasificación de gravedad según Wang et al. de 4 o más.</p> <p>Exclusión: Si presentaba alguna de las siguientes características: Parto pretérmino (< 34 semanas), historia previa de sibilancias, uso de esteroides en las últimas 48 horas, obnubilación, falla respiratoria progresiva requiriendo admisión a UCIP, historia de apnea en las últimas 24 horas, saturación de oxígeno < 85% al aire ambiente en el momento de ingreso, historia de diagnóstico de enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiaca congénita o inmunodeficiencia.</p> <p>Edad: Menores de 18 meses (promedio: 3.1 meses)</p> <p>Escala de gravedad evaluada: Wang et al 1992.</p> <p>Pacientes aleatorizados: 171 pacientes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo 1: 57 pacientes (4.0 +/- 2.5 meses) - Grupo 2: 58 pacientes (3.8 +/- 2.8 meses) - Grupo control: 56 pacientes (3.3 +/- 2.4 meses)
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> - Nebulizaciones con 1.5 mg de epinefrina en 5ml de solución salina al 5% (Grupo 1) - Nebulizaciones con 1.5 mg de epinefrina en 5ml de solución salina al 3% (Grupo 2) - Nebulizaciones con 1.5 mg de epinefrina en 5ml de solución salina al 0.9% (Grupo control) <p>Administradas a través de una máscara facial con flujo de oxígeno a 10L/min cada 4 horas hasta el alta</p>
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> - Clasificación de gravedad según Wang et al. - Saturación de oxígeno - Tiempo de estancia hospitalaria - Necesidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos - Tasa de readmisión - Eventos adversos

Notas

Anil, A. B. 2010

Metodología

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, prospectivo

Participantes

Escenario: Urgencias. Departamento de urgencias pediátricas del Tepecik Teaching and Research Hospital, Turkia.

Fecha de realización: noviembre de 2005 a marzo de 2006

Financiación: Sin datos

Conflictos de interés: Sin datos

Objetivo: Investigar la efectividad de las nebulizaciones con salbutamol, epinefrina, solución salina al 3% y solución salina normal (0.9%) en el tratamiento de niños con bronquiolitis aguda leve.

Aleatorización: Elaboración de una tabla con números aleatorios generada por computador por el coordinador del estudio, para ubicar a los pacientes en los diferentes grupos de tratamiento. El investigador fue la única persona con acceso a la aleatorización.

Inclusión: Pacientes entre 6 semanas y 24 meses con bronquiolitis aguda y clasificación de gravedad entre 1 y 9 según Wang et al.

Exclusión: Si presentaba alguna de las siguientes características: Prematuridad, cualquier enfermedad de base (fibrosis quística, displasia broncopulmonar, enfermedad cardíaca o renal), historia previa de sibilancias, dermatitis atópica, rinitis alérgica o asma, saturación de oxígeno menor a 85% al aire ambiente, clasificación de gravedad mayor a 9, obnubilación de la consciencia, falla respiratoria progresiva, requerimiento de ventilación mecánica, tratamiento previo con broncodilatadores y cualquier terapia con esteroides en las últimas 2 semanas.

Edad: Pacientes entre 6 semanas y 24 meses (promedio 9.5 +/- 5.3 meses)

Escala de gravedad evaluada: Wang et al 1992.

Pacientes aleatorizados: 186 pacientes

- Grupo 1: 38 pacientes (10.4 +/- 5.7 meses)
- Grupo 2: 39 pacientes (9.4 +/- 5.0 meses)
- Grupo 3: 36 pacientes (9.0 +/- 6.2 meses)
- Grupo 4: 36 pacientes (9.7 +/- 6.2 meses)
- Grupo control: 37 pacientes (9.1 +/- 4.4 meses)

Intervención

- Nebulizaciones con 1.5mg de epinefrina en 4ml de solución salina al 0.9% (Grupo 1)
- Nebulizaciones con 1.5mg de epinefrina en 4ml de solución salina al 3% (Grupo 2)
- Nebulizaciones con 2.5mg de salbutamol en 4ml de solución salina al 0.9% (Grupo 3)
- Nebulizaciones con 2.5mg de salbutamol en 4ml de solución salina al 9% (Grupo 4)
- Nebulizaciones con 4ml de solución salina al 0.9% (Grupo control)

Administradas a través de una máscara facial con flujo de oxígeno a 6L/min al ingreso y a los 30 minutos de la inicial.

Desenlaces

- Clasificación de gravedad según Wang et al.
 - Saturación de oxígeno
 - Frecuencia cardíaca
 - Tasa de readmisión
-

- Efectos adversos

Notas

Del Giudice, M. 2012

Metodología	Diseño: Ensayo clínico aleatorizado
Participantes	Escenario: Hospitalización. División de pediatría en el Saint Mary Hospital en Pozzuoli, Nápoles, Italia Fecha de realización: Noviembre a abril de dos años consecutivos (2008 a 2009 y 2009 a 2010) Financiación: Sin datos Conflictos de interés: Todos los autores reportaron no tener conflictos de interés relevantes para este artículo. Objetivo: Verificar el efecto de las nebulizaciones con solución salina hipertónica al 3% en adición con epinefrina comparada con nebulizaciones con solución salina normal en adición con epinefrina, en niños hospitalizados con bronquiolitis. Aleatorización: Los pacientes fueron aleatorizados para recibir los diferentes tratamientos con solución salina, usando un programa de aleatorización computarizado. Inclusión: Pacientes menores de 2 años con diagnóstico clínico de bronquiolitis. Exclusión: Si presentaba alguna de las siguientes características: Enfermedad cardíaca o pulmonar preexistente, parto pretérmino <36 semanas de edad gestacional, diagnóstico previo de asma, saturación de oxígeno inicial de 85% o menos, o dificultad respiratoria grave con requerimiento de resucitación Edad: Pacientes menores de 24 meses. Escala de gravedad evaluada: Wang et al 1992. Pacientes aleatorizados: 109 pacientes aleatorizados, 106 pacientes evaluados (3 pacientes retiraron el consentimiento a participar, 2 del grupo 1 y 1 del grupo 2, no informan análisis por intención a tratar). - Grupo 1: 54 pacientes (4.2 +/- 1.6 meses) - Grupo 2: 52 pacientes (4.8 +/- 2.3 meses)
Intervención	- Nebulizaciones con 1.5 mg de epinefrina en solución salina al 0.9% cada 6 horas (Grupo 1) - Nebulizaciones con 1.5 mg de epinefrina en solución salina al 3% cada 6 horas (Grupo 2) Administradas a través de una máscara facial con flujo de oxígeno a 6L/min cada 6 horas junto con el tratamiento convencional (oxígeno y líquidos)
Desenlaces	- Tiempo de estancia hospitalaria: Tiempo entre el ingreso al estudio (primeras 12 horas de admisión al hospital) y el alta clínica. - Respuesta clínica: Determinada mediante la evaluación de la puntuación de severidad clínica (clínical severity score propuesta por Wang et al.) antes y 30 minutos después de cada nebulización.
Notas	Las soluciones se preparaban por la farmacia local del hospital. Los investigadores y participantes desconocían el tratamiento recibido.

Flores-González, J.C. 2015

Metodología	Diseño: Ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo
Participantes	Escenario: Hospitalización. Hospital Universitario Puerta del Mar in Cádiz, España.

Fecha de realización: octubre 2011 a mayo 2014

Financiación: Este trabajo ha sido apoyado por las ayudas del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad de España para el fomento de la investigación clínica independiente de 2010 (EC10-180). El financiador no participó en el diseño del estudio, la recopilación y el análisis de datos, la decisión de publicar o la preparación del manuscrito.

Conflictos de interés: Los autores declararon no tener conflictos de interés.

Objetivo: Evaluar la eficacia de las nebulizaciones con epinefrina en solución hipertónica al 3% para el tratamiento de pacientes hospitalizados con bronquiolitis aguda.

Aleatorización: Se aleatorizaron en uno de los dos grupos mediante una secuencia aleatoria generada por computador, usando el Software disponible en www.randomisatiom.com, aleatorizados en 27 bloques de 8 pacientes.

Inclusión: Pacientes menores de 24 meses con diagnóstico clínico de bronquiolitis aguda clasificado como moderado en gravedad.

Exclusión: Si presentaban cualquiera de los siguientes factores de riesgo: Parto pretérmino (< 37 semanas) en lactantes con una edad corregida de menos de 6 semanas al ingreso al estudio, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad cardíaca hemodinámicamente estable, inmunodeficiencia, enfermedad neuromuscular, episodios sibilantes previos o diagnóstico de asma y pacientes recibiendo otros tratamiento durante la hospitalización.

Edad: Pacientes menores de 24 meses (promedio 2.11 +/- 2.22 meses)

Escala de gravedad evaluada: Wood-Downes Scale modified by Ferres

Pacientes aleatorizados: 185 pacientes aleatorizados.

- Grupo 1: 94 pacientes (2.10 +/- 2.37 meses)

- Grupo 2: 91 pacientes (2.12 +/- 2.08 meses)

Intervención	- Nebulizaciones con 3 ml de epinefrina (solución 1:1000) en 7 ml de solución salina al 3% cada 4 horas (Grupo 1) - Nebulizaciones con 3 ml de placebo (agua estéril) en 7 ml de solución salina al 3% cada 4 horas (Grupo 2) Administradas a través de una máscara facial cada 4 horas.
Desenlaces	- Tiempo de estancia hospitalaria: Número de días desde la admisión hasta el momento en el que el paciente completaba los criterios de alta del estudio (escala WDF igual o menor de 3, saturación de oxígeno de 97% o más sin oxígeno suplementario, adecuada tolerancia a la vía oral, sin más requerimiento de terapia nebulizada). - Eficacia del tratamiento: Mediante medición de la frecuencia cardíaca y respiratoria, saturación de oxígeno, FIO2 inhalada, escala WDF e intervalos de las nebulizaciones.
Notas	Las soluciones se preparaban por el departamento de farmacia del hospital quienes etiquetaban las soluciones con un Código para el cegamiento tanto de médicos, investigadores y pacientes. La información de la Figura 1 no concuerda con los datos aportados en la Tabla 1, por lo que se desconoce realmente cuantos pacientes fueron aleatorizados y asignados a cada grupo.

Grewal, S. 2009

Metodología	Diseño: Ensayo Clínico aleatorizado, doble ciego, controlado
Participantes	Escenario: Urgencias. Departamento de emergencias pediátricas del Stollery Children's Hospital, Canadá Fecha de realización: Febrero 2004 a marzo 2005

Financiación: Este estudio fue financiado por el Departamento de Pediatría, Universidad de Alberta y el Alberta Research Centre for Child Health Evidence.

Conflictos de interés: Sin datos

Objetivo: Determinar si las nebulizaciones con solución salina hipertónica al 3% más epinefrina son más efectivas que las nebulizaciones con solución salina al 0.9% más epinefrina en el tratamiento de la bronquiolitis en el departamento de urgencias.

Aleatorización: El esquema de aleatorización fue generado por un farmacéuta usando el sitio web Randomization.com (<http://www.randomization.com>)

Inclusión: Pacientes con edad cronológica de 6 semanas a 12 meses, diagnóstico clínico de bronquiolitis leve a moderada, saturación de oxígeno inicial de 85% o más, pero menor de 96% o menos al ingreso a urgencias pediátricas, y si la clasificación de gravedad inicial según el RDAI (Respiratory Distress Assessment Instrument) era de 4 o mayor.

Exclusión: Enfermedad cardíaca o pulmonar preexistente, diagnóstico previo de asma por médico, uso previo de broncodilatadores (excepto para el tratamiento de la enfermedad actual), enfermedad grave con requerimiento de resucitación, inhabilidad de recibir la medicación mediante nebulizaciones, inhabilidad de obtener el consentimiento informado por barreras del lenguaje o ausencia de acceso telefónico para el seguimiento.

Edad: Pacientes menores de 12 meses (promedio 5.0 meses)

Escala de gravedad evaluada: Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI) score

Pacientes aleatorizados: 48 pacientes aleatorizados, 46 incluidos en el análisis (1 paciente retirado del grupo 1 por edad > 12 meses y 1 paciente retirado del grupo 2 por alta antes de completar el periodo de estudio), se realizó análisis por intención a tratar.

- Grupo 1: 23 pacientes (5.6 +/- 4.0 meses)

- Grupo 2: 23 pacientes (4.4 +/- 3.4 meses)

Intervención	<p>- Nebulizaciones con 0.5ml de epinefrina racémica (2.25%) en 2.5ml de solución salina al 3% (Grupo 1)</p> <p>- Nebulizaciones con 0.5ml de epinefrina racémica (2.25%) en 2.5ml de solución salina al 0.9% (Grupo 2)</p> <p>Administradas a través de una máscara facial con flujo de oxígeno a 6L/min dosis única con posibilidad de repetir 1 dosis durante los siguientes 120 minutos del periodo del estudio.</p>
Desenlaces	<p>- Escala de severidad: Mediante la evaluación del RACS (Respiratory Assessment Change Score) basal, a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de la intervención. El RACS es un sistema de clasificación clínica basada en el RDAI (Respiratory Distress Assessment Instrument) y el cambio en la frecuencia respiratoria.</p> <p>- Cambio en la saturación de oxígeno desde el ingreso hasta los 120 minutos posterior a la intervención</p> <p>- Tasa de admisión</p> <p>- Tasa de retorno al servicio de urgencias: cada familia era contactada por teléfono 1 semana después para determinar si habían requerido otros tratamientos posteriores al alta de urgencias.</p>
Notas	<p>Las horas de ingreso al estudio típicas fueron de 16:00 a 02:00 y ocasionalmente durante el día si el asistente de investigación estaba disponible. La lista de aleatorización solo era conocida por el farmacéuta hasta la finalización del estudio, por lo que los médicos de urgencias, enfermeras, investigadores y pacientes permanecieron ciegos respecto al tratamiento recibido. Los médicos de urgencias eran libres de retirar a los pacientes del estudio o usar otras intervenciones si lo veían clínicamente necesario.</p>

Jacobs, J. D. 2013

Metodología	Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, comparativo
Participantes	Escenario: Urgencias. Departamento de urgencias de un centro de atención urbano terciario, Estados Unidos. Fecha de realización: Octubre a marzo en un periodo de 2 años (2010 - 2012) Financiación: No se recibió financiación externa para la realización del estudio. Conflictos de interés: Los autores indican no tener relaciones financieras relevantes para declarar en relación a este artículo o conflictos de interés potenciales. Objetivo: Evaluar si concentraciones mayores de solución salina hipertónica (SSH 7%) con epinefrina, administradas en el departamento de urgencias, podría conferir una mayor y más sostenida disminución de la clasificación de severidad en niños con bronquiolitis aguda, y con esto, disminuir la tasa de hospitalización, aumentar la tasas de altas después de 23 horas de estancia hospitalaria y disminuir el tiempo de estancia hospitalaria final. Aleatorización: Aleatorización en 1 de 2 grupos en bloques de 10. Inclusión: Pacientes entre 6 semanas y 18 meses con bronquiolitis moderada (BSS > 0 = 4) Exclusión: Historia previa de sibilancias, cualquier uso de broncodilatadores dentro de las últimas 2 horas previas al ingreso, edad gestacional menor de 34 semanas, historia de enfermedad cardíaca congénita o enfermedad pulmonar o renal crónica, saturación de oxígeno < 85% al ingreso, enfermedad grave con requerimiento de admisión en UCIP o inhabilidad para obtener el consentimiento informado para el ingreso al estudio. Edad: Pacientes entre 6 semanas a 18 meses Escala de gravedad evaluada: Bronchiolitis severity score (BSS) (Wang et al modificada) Pacientes aleatorizados: 101 pacientes aleatorizados - Grupo estudio: 52 pacientes (6.0 +/- 3.9 meses) - Grupo control: 49 pacientes (5.6 +/- 3.3 meses)
Intervención	- Nebulizaciones con 0.5 mL de epinefrina racémica al 2.25% en 3ml de solución salina al 7% (Grupo estudio) - Nebulizaciones con 0.5 mL de epinefrina racémica al 2.25% en 3ml de solución salina al 0.9% (Grupo control) Administradas a través de una máscara facial con flujo de oxígeno a 6L/min cada 6 horas hasta el alta (máximo hasta 24 horas posterior a la admisión).
Desenlaces	- Clasificación de gravedad de Wang modificada - Tasa de hospitalización - Tasa de alta a las 23 horas de observación - Tiempo de estancia hospitalaria - Eventos adversos
Notas	

Khanal, A. 2015

Metodología	Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, prospectivo, intervencional
Participantes	Escenario: Urgencias, salas de observación o ambulatorios. Tribhuvan University Teaching Hospital, Katmandú, Nepal.

Fecha de realización: Junio a abril de 2014

Financiación: Sin datos

Conflictos de interés: Los autores declaran que no tienen intereses contrapuestos.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la solución salina hipertónica nebulizada (HS) (3 %) en niños con bronquiolitis leve a moderada/grave.

Aleatorización: El coordinador del estudio utilizó un software de asignación aleatoria generado por computadora, identificando a los pacientes mediante un código numérico mixto de tres dígitos, para asignarlos a los grupos de tratamiento. El coordinador era la única persona con acceso a la asignación aleatoria

Inclusión: Pacientes entre 6 semanas y 2 años cursando con un primer episodio sibilante, con criterios clínicos de bronquiolitis y clasificación de gravedad según Wang et al. entre 1 y 9.

Exclusión: Cualquier enfermedad subyacente (ej., fibrosis quística, displasia broncopulmonar o enfermedad cardíaca o renal), historia previa de sibilancias, diagnóstico de asma, saturación de oxígeno (SpO₂) <85% en aire ambiente, puntuación en clasificación de gravedad > 9, dificultad respiratoria progresiva con requerimiento de ventilación mecánica ventilación, tratamiento previo con broncodilatadores en las 4 horas previas y cualquier terapia con esteroides dentro de las últimas 48 horas.

Edad: Pacientes entre 6 semanas a 24 meses

Escala de gravedad evaluada: Wang et al 1992.

Pacientes aleatorizados: 100 pacientes aleatorizados

- Grupo 1: 50 pacientes (9.82 +/- 5.06 meses)

- Grupo 2: 20 pacientes (9.51 +/- 4.28 meses)

Intervención	- Nebulizaciones con 1.5mg L-epinefrina en 4ml de solución salina hipertónica al 3% (Grupo 1) - Nebulizaciones con 1.5mg L-epinefrina en 4ml de solución salina normal al 0.9% (Grupo 2) Administradas a través de una máscara facial al ingreso y a los 30 minutos de la inicial.
Desenlaces	- Cambio en la clasificación de gravedad: Evaluación de la clasificación de gravedad según Wang et al antes de la intervención, 30, 60 y 120 minutos después de la misma. - Mejoría en la saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria y frecuencia cardíaca: Evaluación de la saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca y respiratoria antes de la intervención, 30, 60 y 120 minutos después de la misma. - Comparar la prontitud del alta y tasa de readmisión: El investigador contactó a los padres vía telefónica a las 24 horas posterior al alta para determinar la necesidad de visita no programada al hospital o readmisión. - Describir el impacto socioeconómico de la enfermedad: El investigador contactó a los padres vía telefónica 1 semana después para evaluar requerimiento de visitas médicas no programadas, días laborales perdidos de los cuidadores y persistencia de la tos
Notas	El medicamento fue preparado por un farmacéuta y administrado por el enfermero encargado, vigilado por el investigador.

Mandelberg, A. 2003

Metodología **Diseño:** Ensayo Clínico aleatorizado, doble ciego, controlado.

Participantes **Escenario:** Hospitalización. Wolfson Medical Center, Tel aviv - Holon, Israel.

Fecha de realización: Diciembre 2000 a marzo 2001 **Financiación:** Sin datos
Conflictos de interés: Sin datos.
Objetivo: Determinar la utilidad de la solución salina hipertónica en el tratamiento de lactantes hospitalizados con bronquiolitis viral.
Aleatorización: Los pacientes fueron reclutados secuencialmente y aleatorizados en una modalidad doble ciego.
Inclusión: Pacientes con presentación clínica de bronquiolitis viral con temperatura > 38°C en quien requiera hospitalización.
Exclusión: Enfermedad cardíaca, enfermedad respiratoria crónica, episodios sibilantes previos, edad > 12 meses, saturación < 85% al aire ambiente, alteración del estado de consciencia y/o insuficiencia respiratoria progresiva requiriendo ventilación mecánica.
Edad: Pacientes entre 0.5 a 12 meses (2.9 +/- 2.1 meses)
Escala de gravedad evaluada: Wang et al 1992.

Pacientes aleatorizados: 53 pacientes fueron aleatorizados, 52 pacientes analizados (1 paciente del grupo 1 fue retirado del análisis por deterioro clínico posterior a la primera nebulización, con requerimiento de ventilación mecánica, atribuido a la inhalación de epinefrina).

- Grupo 1: 25 pacientes (2.6 +/- 1.9 meses)
- Grupo 2: 27 pacientes (3 +/- 1.2 meses)

Intervención	- Nebulizaciones con 1.5 mg de epinefrina en 4ml de solución salina al 0.9% (Grupo 1) - Nebulizaciones con 1.5 mg de epinefrina en 4ml de solución salina al 3% (Grupo 2) Administradas a través de una máscara facial cada 8 horas desde el ingreso hasta el alta.
Desenlaces	- Tiempo de hospitalización: Ingreso al estudio en las primeras 24 horas de admisión al hospital. - Cambio en la clasificación de gravedad posterior al tratamiento cada día: Medición de parámetros clínicos según la clasificación de gravedad propuesta por Wang et al., en la que se asignaba un número de 0 a 3 para cada variable (frecuencia respiratoria, sibilancias, retracciones, aleteo o nasal y condición general), esta era evaluada antes de cada sesión de nebulización y 30 minutos después del inicio de la misma.
Notas	La combinación del tratamiento administrado no estuvo disponible para el investigador o personal médico, sin diferencias detectables en apariencia, color, olor u otras propiedades físicas. El código fue depositado con el estadista.

Pandit, S. 2013

Metodología	Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, no cegado, controlado, prospectivo
Participantes	Escenario: Urgencias. Emergencias pediátricas en el GMSH, India. Fecha de realización: Enero de 2009 a mayo de 2011 Financiación: Estudio sin financiación. Conflictos de interés: Sin conflictos de interés. Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad de las nebulizaciones con solución salina hipertónica (3% más epinefrina en pacientes con bronquiolitis y compararla con el uso de nebulizaciones con solución salina normal (0.9%) más epinefrina. Aleatorización: Asignación en grupo A o B mediante un número aleatorio generado por un programa de computador. Inclusión: Pacientes entre 2 meses y 12 meses admitidos con diagnóstico clínico de bronquiolitis aguda.

	<p>Exclusión: Episodios sibilantes recurrentes, uno o más episodios de dificultad respiratoria en el pasado, pacientes con historia familiar de asma o atopia, presencia de enfermedad cardíaca congénita, historia de prematuridad o ventilación mecánica en el periodo neonatal, pacientes muy enfermos con choque, convulsiones, frecuencia cardíaca >180lpm, frecuencia respiratoria >100rpm y adjudicados a tener falla respiratoria incipiente, PEM grado III y IV o presencia de consolidación pulmonar en radiografía de tórax.</p> <p>Edad: Pacientes entre 2 meses a 2 años</p> <p>Escala de gravedad evaluada: Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI) score.</p> <p>Pacientes aleatorizados: 100 pacientes aleatorizados</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo A: 51 pacientes - Grupo B: 49 pacientes
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> - Nebulizaciones con 4ml de solución salina hipertónica al 3% + 1ml epinefrina (1:1000) (Grupo A) - Nebulizaciones con 4ml de solución salina normal al 0.9% + 1ml epinefrina (1:1000) (Grupo B) <p>Administradas a través de una máscara facial con flujo de oxígeno a 6 - 8L/min cada hora por 3 y luego cada 6 horas</p>
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de estancia hospitalaria - Mejoría en la clasificación de gravedad (RDAI) - Frecuencia respiratoria y cardíaca- Saturación de hemoglobina- Numero de tratamientos adicionales - Eventos adversos (taquicardia, palidez, temblor, náuseas, vomito)
Notas	<p>El tiempo de estancia hospitalaria fue significativamente mayor ($P < 0.05$) en pacientes que recibieron otras modalidades terapéuticas como antibióticos (33%), esteroides (4%) y otros broncodilatadores (15%) al comparar con pacientes que no recibieron estos tratamientos adicionales.</p>
Reisi, M. 2018	
Metodología	Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, triple ciego, controlado
Participantes	<p>Escenario: Hospitalización. Departamento de pediatría del Imam Hossein hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Iran.</p> <p>Fecha de realización: Septiembre de 2014 a marzo de 2016</p> <p>Financiación: Sin datos</p> <p>Conflictos de interés: Declaran no tener conflictos de interés.</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia de las nebulizaciones con solución salina hipertónica (3%, 5% y 7) con las nebulizaciones con solución salina normal en niños hospitalizados con bronquiolitis aguda.</p> <p>Aleatorización: Los pacientes se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos mediante una lista generada por computadora con números aleatorios. Los viales con las diferentes concentraciones de solución salina fueron etiquetados con cuatro códigos diferentes.</p> <p>Inclusión: Pacientes entre 1 mes y 24 meses hospitalizados con diagnóstico de bronquiolitis moderada a grave.</p> <p>Exclusión: Historia familiar de asma, historia de atopia, sibilancias, uso previo de glucocorticoides o broncodilatadores, historia de prematuridad (edad gestacional < 34 semanas), pérdida de la consciencia, historia de enfermedad cardíaca, pulmonar, neurológica, oncológica o inmunológica.</p> <p>Edad: Pacientes entre 1 a 24 meses (promedio 5 +/- 0.423 meses)</p>

Escala de gravedad evaluada: Wang et al 1992.

Pacientes aleatorizados: 120 pacientes aleatorizados (promedio 5 +/- 0.423 meses)

- Grupo SSH 3%: 30 pacientes (media 5.7 / 5.2 meses DE)
- Grupo SSH 5%: 30 pacientes (media 5.3 / 4.8 meses DE)
- Grupo SSH 7%: 30 pacientes (media 4.3 / 3.4 meses DE)
- Grupo SSN 0.9%: 30 pacientes (media 4.7 / 4.6 meses DE)

Intervención

- Nebulizaciones con 1ml de epinefrina (1:1000) + 4ml de solución salina al 3% cada 4 horas (Grupo SSH 3%)
- Nebulizaciones con 1ml de epinefrina (1:1000) + 4ml de solución salina al 5% cada 4 horas (Grupo SSH 5%)
- Nebulizaciones con 1ml de epinefrina (1:1000) + 4ml de solución salina al 7% cada 4 horas (Grupo SSH 7%)
- Nebulizaciones con 1ml de epinefrina (1:1000) + 4ml de solución salina al 0.9% cada 4 horas (Grupo SSN 0.9%)

Administradas a través de una máscara facial con flujo de oxígeno a 4L/min cada 4 horas hasta el alta

Desenlaces

- Tiempo de estancia hospitalaria: Horas desde el inicio de las nebulizaciones hasta el alta.
- Clasificación de gravedad
- Uso de oxígeno suplementario
- Temperatura- Saturación de oxígeno
- Frecuencia cardíaca y respiratoria

Notas

Sharma, S. 2020

Metodología **Diseño:** Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego.

Participantes **Escenario:** I.P.D of Deptt of Pediatrics N.M.C.H Patna, India.

Fecha de realización: Octubre de 2018 a marzo de 2020

Financiación: Los autores declaran que este estudio no ha recibido ningún apoyo económico.

Conflictos de interés: Ningún conflicto de interés.

Objetivo: Comparar el uso de nebulizaciones con solución salina hipertónica al 3% con el uso de nebulizaciones con solución salina normal cuando se administran junto con L-Epinefrina en lactantes con bronquiolitis moderada a grave.

Aleatorización: Los lactantes se asignaron al azar a dos grupos (A y B) mediante un programa informático y se ocultó la asignación.

Inclusión: Pacientes entre 6 y 12 meses con criterios clínicos para diagnóstico de bronquiolitis y una clasificación de gravedad clínica mayor o igual a 4 y menor de 11 por Wang et al.

Exclusión: SpO2 <80 % en aire ambiente por oximetría de pulso al momento de la presentación, comorbilidades crónicas previas (cardíacas, respiratorias o neurológicas), episodio previo de sibilancias, uso reciente de broncodilatadores (en las 4 horas anteriores), reciente. Uso de esteroides (en las 48 horas anteriores), presencia de síntomas > 7 días, presencia de consolidación o atelectasia en la radiografía de tórax o dificultad respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica al ingreso.

Edad: Pacientes entre 6 a 12 meses.

Escala de gravedad evaluada: Wang et al 1992.

	<p>Pacientes aleatorizados: 98 pacientes aleatorizados</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo A: 49 pacientes (9.6 +/- 1.41 meses) - Grupo B: 49 pacientes (9.4 +/- 1.49 meses)
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> - Nebulizaciones con 2mg de L-Epinefrina en 2ml de solución salina hipertónica al 3% cada 6 horas (Grupo A) - Nebulizaciones con 2mg de L-Epinefrina en 2ml de solución salina normal al 0.9% cada 6 horas (Grupo B) <p>Administradas a través de una mascarara facial al ingreso, a los 30 minutos y cada 6 horas hasta el alta</p>
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de estancia hospitalaria: - Clasificación de gravedad - Sodio sérico - Frecuencia cardiaca y respiratoria - Saturación de oxígeno

Notas

Sharmin, S. 2014

Metodología	Diseño: Estudio comparativo aleatorizado
Participantes	<p>Escenario: Urgencias. Emergency department of Manikganj Sadar Hospital, Bangladés.</p> <p>Fecha de realización: Diciembre de 2007 a febrero de 2008</p> <p>Financiación: Sin datos.</p> <p>Conflictos de interés: Sin datos.</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia del uso de nebulizaciones con adrenalina diluida en solución salina hipertónica al 3% con el uso de nebulizaciones con adrenalina diluida en solución salina normal en pacientes con bronquiolitis.</p> <p>Aleatorización: La aleatorización fue realizada por método de lotería.</p> <p>Inclusión: Pacientes entre 2 meses y 2 años con bronquiolitis moderada a grave.</p> <p>Exclusión: Pacientes con insuficiencia respiratoria inminente y terapia con salbutamol o adrenalina nebulizada antes de asistir al hospital.</p> <p>Edad: Pacientes entre 2 meses a 2 años.</p> <p>Escala de gravedad evaluada: Wang et al 1992.</p>
	<p>Pacientes aleatorizados: 53 pacientes aleatorizados</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo 1: 28 pacientes (4.5 +/- 1.9 meses) - Grupo 2: 25 pacientes (5.1 +/- 2.0 meses)
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> - Nebulización única con 1.5mg de Epinefrina (1:1000) en 2ml de solución salina hipertónica al 3% (Grupo 1) - Nebulización única con 1.5mg de Epinefrina (1:1000) en 2ml de solución salina hipertónica al 0.9% (Grupo 2) <p>Administradas a través de una máscara facial al ingreso, dosis única.</p>
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> - Clasificación de gravedad - Frecuencia respiratoria

- Saturación de oxígeno

Notas

Sreenivasa, B. 2015

Metodología	Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado
Participantes	Escenario: Hospitalización. Tertiary care teaching institution of Karnataka. India. Fecha de realización: Marzo de 2013 a enero de 2015 Financiación: Ninguna financiación. Conflictos de interés: No declaran conflictos de interés Objetivo: Determinar si las nebulizaciones con solución salina hipertónica al 3% con adrenalina son más efectivas que las nebulizaciones con solución salina al 0.9% con adrenalina en el tratamiento de la bronquiolitis aguda. Aleatorización: Aleatorización en 2 grupos de 50 pacientes cada uno, mediante una tabla de números aleatorios generada por computador. Inclusión: Primer episodio de sibilancias junto con un pródromo de infección del tracto respiratorio superior incluyendo rinorrea, tos y en ocasiones fiebre de bajo grado. Exclusión: Pacientes con obnubilación de la consciencia, enfermedad cardiaca o respiratoria crónica, episodio de sibilancias previo, dificultad respiratoria progresiva requiriendo soporte diferente a oxígeno suplementario y aquellos pacientes que recibieron nebulizaciones con solución salina hipertónica o adrenalina en las 12 horas previas al ingreso. Edad: Pacientes entre 1 a 24 meses. Escala de gravedad evaluada: Wang et al. Pacientes aleatorizados: 100 pacientes aleatorizados - Grupo A: 50 pacientes (5.5 +/- 3.9 meses) - Grupo B: 50 pacientes (4.4 +/- 3.4 meses)
Intervención	- Nebulización con 1ml de epinefrina (1:1000) en 4ml de solución salina normal al 0.9% (Grupo A) - Nebulización con 1ml de epinefrina (1:1000) en 4ml de solución salina hipertónica al 3% (Grupo B) Administradas a través de una máscara facial al ingreso, con flujo de oxígeno a 6 - 8L/min cada 4 horas hasta el alta
Desenlaces	- Tiempo de estancia hospitalaria - Mejoría en la clasificación de gravedad - Saturación de oxígeno - Frecuencia cardiaca - Número de tratamientos adicionales

Notas

Tal, G. 2006

Metodología	Diseño: Ensayo Clínico aleatorizado, doble ciego, controlado.
Participantes	Escenario: Hospitalización. Wolfson Medical Center, Tel aviv - Holon, Israel.

Fecha de realización: Diciembre 2001 a marzo 2002

Financiación: Sin datos

Conflictos de interés: Sin datos.

Objetivo: Establecer la eficacia de la solución salina hipertónica nebulizada en pacientes con presentación clínica de bronquiolitis viral.

Aleatorización: Los pacientes fueron reclutados secuencialmente y aleatorizados en una modalidad doble ciego.

Inclusión: Presentación clínica de bronquiolitis viral que requiera hospitalización.

Exclusión: Enfermedad cardíaca, enfermedad respiratoria crónica, episodios sibilantes previos, edad > 12 meses, saturación < 85% al aire ambiente, alteración del estado de consciencia y/o insuficiencia respiratoria progresiva requiriendo ventilación mecánica.

Edad: Pacientes entre 1 a 5 meses (1.6 +/- 1 mes)

Escala de gravedad evaluada: Wang et al.

Pacientes aleatorizados: 41 pacientes aleatorizados

- Grupo 1: 20 pacientes (2.6 +/- 1.9 meses)

- Grupo 2: 21 pacientes (3 +/- 1.2 meses)

Intervención

- Nebulizaciones con 1.5 mg de epinefrina en 4ml de solución salina al 0.9% (Grupo 1)

- Nebulizaciones con 1.5 mg de epinefrina en 4ml de solución salina al 3% (Grupo 2)

Administradas a través de una máscara facial cada 8 horas desde el ingreso hasta el alta

Desenlaces

- Tiempo de estancia hospitalaria

- Cambio en la clasificación clínica

Notas

Tinsa, F. 2014

Metodología

Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, doble ciego, controlado con placebo

Participantes

Escenario: Hospitalización. Children's Hospital of Tunis, Tunisia.

Fecha de realización: Febrero de 2012 a marzo de 2012

Financiación: Sin datos

Conflictos de interés: Sin datos.

Objetivo: Evaluar la eficacia de las nebulizaciones con solución salina hipertónica sola o mezclada con epinefrina en bronquiolitis medida mediante la mejoría de la clasificación clínica, saturación de oxígeno o disminución de la duración de hospitalización.

Aleatorización: Mediante una tabla con números aleatorios generada por computador, para recibir de forma ciega el tratamiento con nebulizaciones con solución salina hipertónica al 5%, nebulizaciones con mezcla de solución salina hipertónica al 5% con epinefrina o nebulizaciones con solución salina normal.

Inclusión: Pacientes entre 1 mes y 12 meses de edad con diagnóstico clínico de bronquiolitis aguda viral.

Exclusión: Pretérminos menores de 34 semanas, enfermedad cardíaca crónica o pulmonar de base, sibilancias recurrentes, insuficiencia respiratoria grave dada por presencia de apneas, frecuencia cardíaca >200lpm, frecuencia respiratoria >80rpm, letargia profunda o duración de la enfermedad mayor a 15 días.

	<p>Edad: Pacientes menores de 12 meses. Escala de gravedad evaluada: Wang et al.</p> <p>Pacientes aleatorizados: 94 pacientes aleatorizados - Grupo 1: 26 pacientes (3.06 +/- 2.47 meses) - Grupo 2: 31 pacientes (3.76 +/- 2.8 meses) - Grupo 3: 36 pacientes (3.28 +/- 2.53 meses)</p>
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> - Nebulizaciones con 4ml de solución salina normal 0.9% (Grupo 1) - Nebulizaciones con 4ml de solución salina hipertónica 5% (Grupo 2) - Nebulizaciones con 2ml solución salina hipertónica 5% + 2ml epinefrina estándar (Grupo 3) <p>Administradas a través de una máscara facial al ingreso, con flujo de oxígeno a 6 - 7L/min cada 4 horas hasta el alta.</p>
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> - Clasificación de gravedad - Frecuencia respiratoria y cardiaca - Saturación de oxígeno - Tiempo de estancia hospitalaria
Notas	

Uysalol, M. 2017

Metodología	Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, prospectivo
Participantes	<p>Escenario: Urgencias. Departamento de urgencias pediátricas, Istanbul University, Turquía.</p> <p>Fecha de realización: Octubre de 2011 a abril 2012</p> <p>Financiación: Sin datos</p> <p>Conflictos de interés: Sin datos.</p> <p>Objetivo: Determinar la opción terapéutica más apropiada para pacientes con bronquiolitis aguda.</p> <p>Aleatorización: Aleatorización mediante el método de lotería para aleatorización simple en una de las 5 diferentes opciones terapéuticas.</p> <p>Inclusión: Pacientes de 2 a 24 meses con diagnóstico de bronquiolitis aguda moderada según la clasificación clínica de gravedad.</p> <p>Exclusión: Menores de 2 meses de edad, prematuridad (menos de 36 semanas de edad gestacional), historia de admisión a unidad de cuidados intensivos neonatales debido a dificultad respiratoria, historia de intubación en la unidad de cuidados intensivos, enfermedad congénita neurológica, cardiaca o pulmonar o enfermedad inmunológica, historia de enfermedad atópica o sibilancias recurrentes, hallazgos radiológicos o clínicos de infección bacteriana, atelectasias o consolidaciones en la radiografía de tórax y aquellos sin consentimiento informado por los padres.</p> <p>Edad: Pacientes entre 2 a 24 meses (7.63 +/- 4.6 meses)</p> <p>Escala de gravedad evaluada: Wang et al.</p> <p>Pacientes aleatorizados: 386 pacientes aleatorizados - Grupo ADR + HS: 75 pacientes (mediana 7 meses/ p25:4 - p75:10)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - Grupo ADR + NS: 75 pacientes (mediana 7 meses/ p25:4 - p75:10) - Grupo HS: 77 pacientes (mediana 7 meses/ p25:4 - p75:10) - Grupo NS: 79 pacientes (mediana 7 meses/ p25:4 - p75:10) - Grupo SL: 72 pacientes (mediana 7 meses/ p25:4 - p75:10)
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> - Nebulizaciones con 0.1mg/kg de epinefrina en 4ml de solución salina normal al 3% (Grupo ADR + HS) - Nebulizaciones con 0.1mg/kg de epinefrina en 4ml de solución salina normal al 0.9% (Grupo ADR + NS) - Nebulizaciones con 4ml de solución salina hipertónica al 3% (HS) - Nebulizaciones con solución salina normal al 0.9% (NS) - Nebulizaciones con 0.15mg/kg de salbutamol en 4ml de solución salina normal al 0.9% (SL) <p>Administradas a través de una máscara facial al ingreso, con flujo de oxígeno a 6L/min cada 4 horas por un máximo de 24 horas.</p>
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> - Tiempo de estancia hospitalaria - Tasa de alta - Tasa de readmisión - Eventos adversos significativos
Notas	
Zayed, O. M. 2018	
Metodología	Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, controlado
Participantes	<p>Escenario: Urgencias. Departamento de urgencias en el Hospital Universitario del Canal Suez, Egipto.</p> <p>Fecha de realización: Sin datos.</p> <p>Financiación: Sin datos</p> <p>Conflictos de interés: Sin datos.</p> <p>Objetivo: Evaluar los efectos a corto plazo de la epinefrina nebulizada sobre la frecuencia cardíaca, la puntuación clínica y la saturación de oxígeno.</p> <p>Aleatorización: Sin datos.</p> <p>Inclusión: Pacientes menores de 24 meses con bronquiolitis leve a moderada.</p> <p>Exclusión: Episodios sibilantes previos, enfermedad cardiopulmonar crónica, inmunodeficiencia, enfermedad crítica a la presentación requiriendo ingreso a unidad de cuidados intensivos, uso de nebulizaciones con solución hipertónica en las 12 horas previas, prematuridad (edad gestacional menor a 34 semanas) o saturación de hemoglobina mayor o igual a 95%.</p> <p>Edad: Pacientes menores de 24 meses (4 +/- 4.5 meses)</p> <p>Escala de gravedad evaluada: Wang et al.</p> <p>Pacientes aleatorizados: 96 pacientes aleatorizados</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo 1: 32 pacientes - Grupo 2: 32 pacientes- Grupo 3: 32 pacientes
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> - Nebulizaciones con 4ml de solución salina hipertónica al 3% (Grupo 1) - Nebulizaciones con 1mg de epinefrina (1:1000) en 4ml de solución salina normal al 0.9% (Grupo 2)

- Nebulizaciones con 1mg de epinefrina (1:1000) en 4ml de solución salina hipertónica al 3% (Grupo 3)
Administradas a través de una máscara facial al ingreso cada 30 minutos por 2 horas.

Desenlaces

- Cambio en la frecuencia cardiaca
 - Clasificación de gravedad
 - Saturación de oxígeno
-

Notas

Tabla 2. Escalas de gravedad evaluadas en los diferentes estudios

Escala de clasificación	Numero de estudios	Aspectos que evalúa	Puntuación
Wang et al.	12	Frecuencia respiratoria Sibilancias Retracciones Condición general	Leve: <5 Moderada: 5 – 8 Grave: 9 - 12
RDAI score**	2	Sibilancias espiratorias e inspiratorias y su localización Tipo de retracciones	Leve: <6 Moderada: 6 – 12 Grave: >12
BSS modificada	1	Frecuencia respiratoria Sonidos respiratorios Trabajo respiratorio Saturación de oxígeno Estado mental	--
Wood-Downes Scale modified by Ferres	1	Sibilancias Retracciones Frecuencia respiratoria Frecuencia cardiaca Sonidos respiratorios durante la inspiración Cianosis	Leve: 1 – 3 Moderada: 4 – 7 Grave: 8 – 14

°°Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI) score

** Clasificación de gravedad de bronquiolitis (Bronchiolitis severity score por sus siglas en inglés) propuesta por Wang et al. pero modificada.

Tabla 3. Análisis de subgrupos para el desenlace: Tiempo de estancia hospitalaria

Subgrupo	Número de estudios	Número de participantes	Efecto estimado (DM; 95% IC; I ²)	valor p
Tipo de desenlace				
Primario	8	742	(DM -0.53; 95% IC -0.91, -0.15; I ² :66%)	0.006
Secundario	3	278	(DM -0.21; 95% IC -0.66, 0.24; I ² :52%)	0.36
Escenario				
Hospitalización	8	705	(DM -0.61; 95% IC -1.02, -0.19; I ² :66%)	0.004
Urgencias	3	315	(DM -0.09; 95% IC -0.34, 0.17; I ² :31%)	0.52
Tipo de intervención y control				
SSH 3% + Epi 1 a 2mg vs SSN 0.9% + Epi 1 a 2mg	8	671	(DM -0.47; 95% IC -0.82, -0.11; I ² :60%)	0.010
Edad de los pacientes				
Menores de 12 meses	4	254	(DM -0.70; 95% IC -1.18, -0.21; I ² :0%)	0.005

Figura 6. Forest Plot: Análisis de subgrupos: Tiempo de estancia hospitalaria

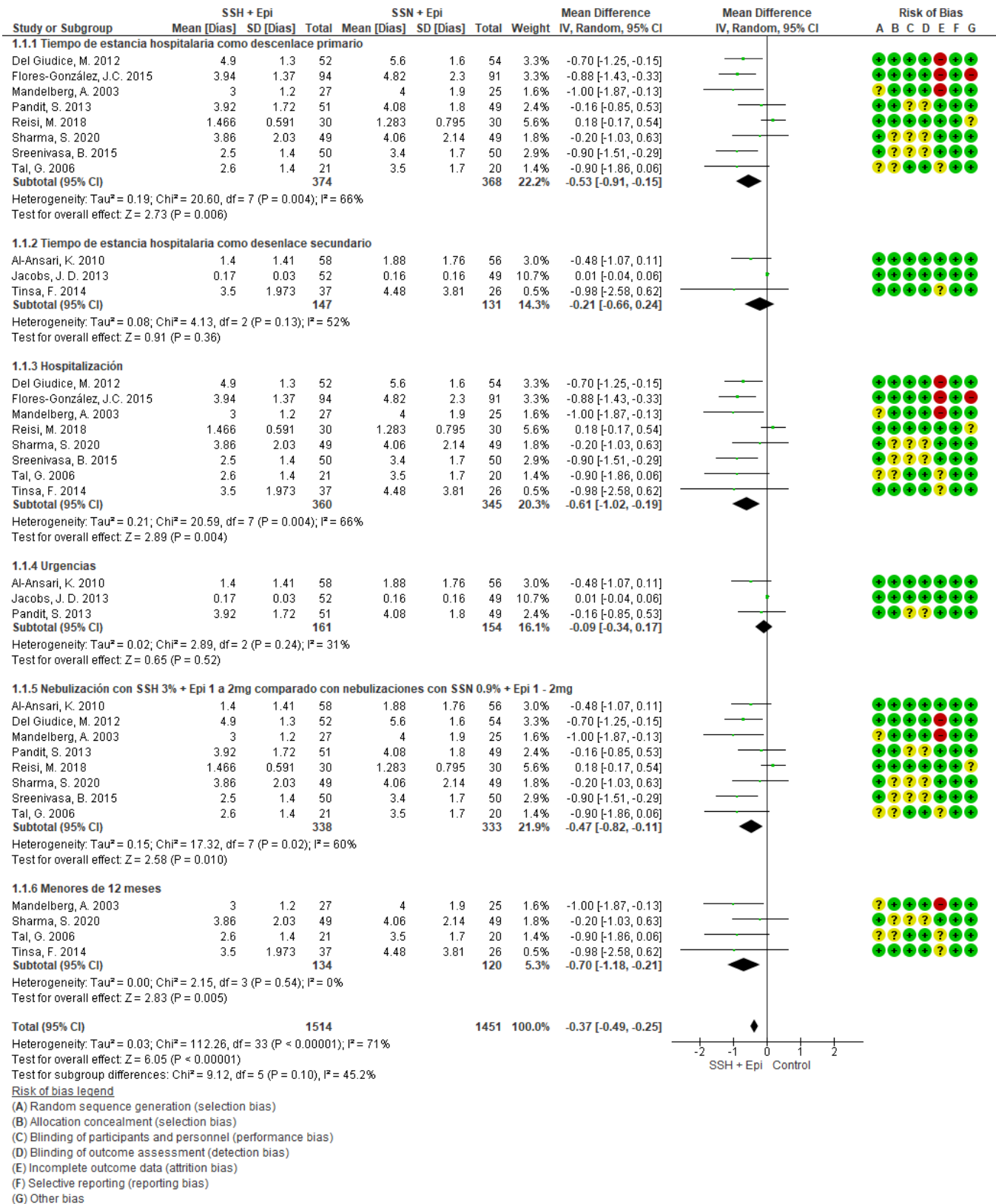
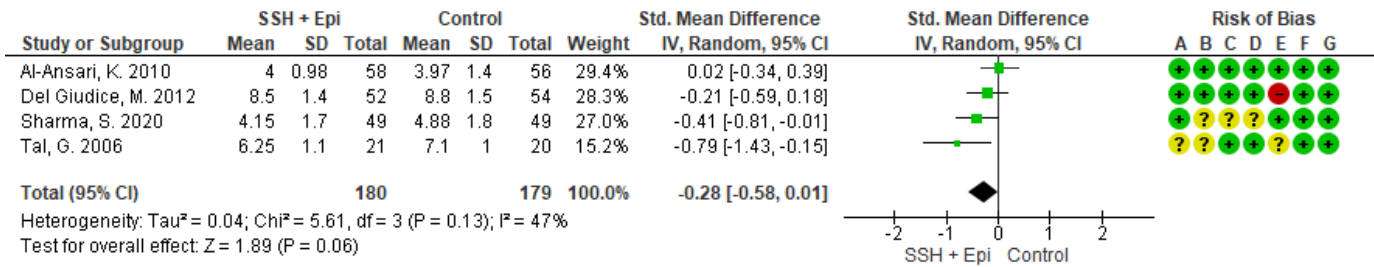


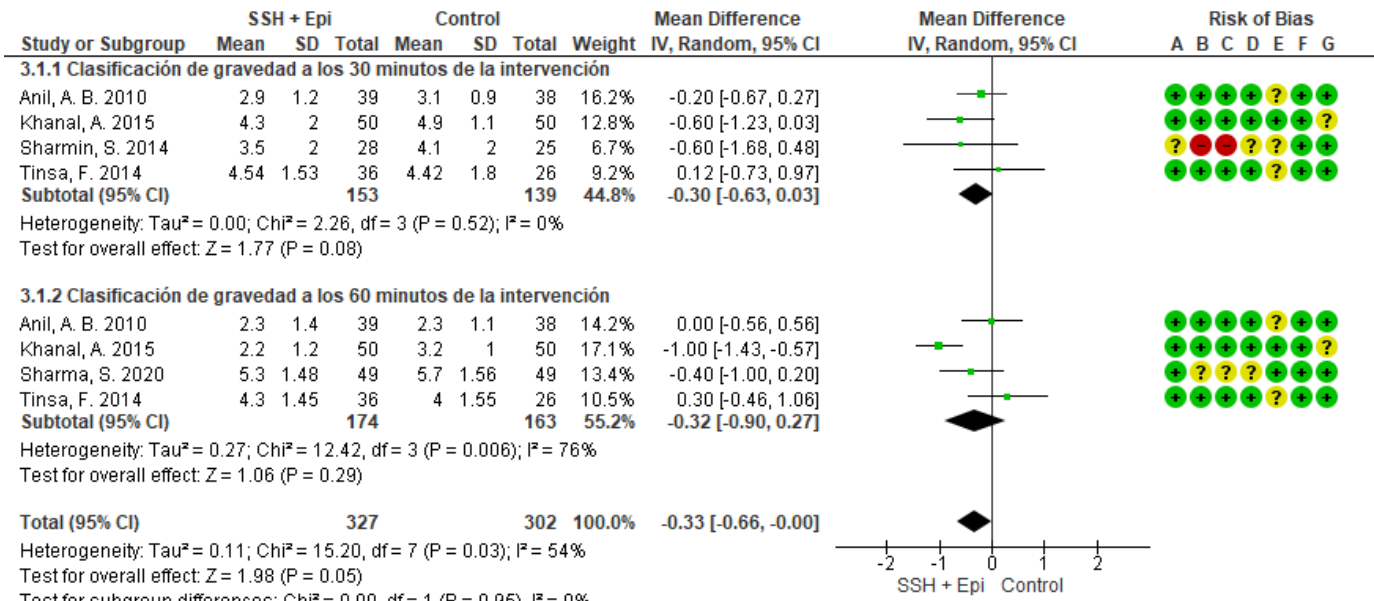
Figura 7. Forest Plot: Clasificación de gravedad a las 24 horas de la intervención



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 8. Forest Plot: Análisis de subgrupos: Clasificación de gravedad



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Tabla 4. Análisis de subgrupos para el desenlace Clasificación de la gravedad

Subgrupo	Número de estudios	Número de participantes	Efecto estimado (DM; 95% IC; I ²)	valor p
Clasificación de gravedad a los 30 minutos del tratamiento evaluada mediante Wang et al	4	292	(DM -0.30; 95% IC -0.63, 0.03; I ² :0%)	0.08
Clasificación de gravedad a los 60 minutos del tratamiento evaluada mediante Wang et al	4	337	(DM -0.32; 95% IC -0.90, 0.27; I ² :76%)	0.29
Clasificación de gravedad a las 24 horas del tratamiento evaluada mediante Wang et al.	4	359	(DM -0.28; 95% IC -0.58, 0.01; I ² :47%)	0.06

Tabla 5. Eventos adversos asociados al tratamiento

Estudio	Descripción de eventos adversos**
Al-Ansari, K 2010	"No se identificaron reacciones adversas ni hubo otras preocupaciones respecto a la seguridad de las intervenciones".
Anil, A.B. 2010	"No ocurrieron eventos adversos en los diferentes grupos de tratamiento. Ningún niño fue retirado del ensayo por efectos secundarios al tratamiento o deterioro clínico".
Del Giudice, M.M. 2012	"Ambos tratamientos tuvieron un excelente perfil de seguridad".
Flores-González, J. C. 2015	"No se encontraron eventos adversos".
Grewal, S. 2009	"3 pacientes cursaron con vómito y 1 con diarrea (Grupo intervención)".
Jacobs, J. D. 2013	"Ningún grupo presentó efectos adversos".
Khanal, A. 2015	"No se observaron efectos adversos en ninguno de los grupos".
Mandelberg, A. 2003	"No se observaron efectos adversos. No se evidenció broncoespasmo asociado al tratamiento".
Pandit S. 2014	"No se reportaron eventos adversos relacionados".
Reisi, M. 2018	--
Sharma, S. 2020	"Ningún cambio significativo en el nivel de sodio sérico u otros eventos adversos graves se informaron en cualquiera de los grupos".
Sharmin, S. 2014	"No se observaron efectos adversos en el estudio. La frecuencia cardíaca no cambió significativamente después de la nebulización con adrenalina. En ninguno de los pacientes se observaron arritmias".
Sreenivasa, B. 2015	"No se observaron efectos adversos en los pacientes en ninguno de los grupos, y no se encontró una diferencia significativa en la frecuencia cardíaca o saturación de oxígeno en ningún momento en ambos grupos".
Tal, G. 2006	"No se observaron efectos adversos en ninguno de los grupos".
Tinsa, F. 2014	"Ningún paciente en cualquiera de los grupos de tratamiento presentó efectos adversos clínicamente significativos (taquicardia, flush, temblor o broncoespasmo)".
Uysalol, M. 2017	"Se presentó taquicardia, palidez, temblor, náuseas o vómito: HS:0%, ADR + NS:9.3%, ADR + HS:6.7%, NS:2.5% y SL:9.7%"
Zayed, O. M. 2018	--

** Comentarios en cada uno de los estudios