

Beta-2 agonistas para el tratamiento de bronquiolitis

Constanza Gómez^{1,2}, Gonzalo Alarcón^{1,2}, Lorena Cifuentes^{1,2}

¹ Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

² Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile.

* Autor corresponsal lorena.cifuentes@uc.cl

Citación Gómez C, Alarcón G, Cifuentes L. Beta-2 agonistas en bronquiolitis en menores de 24 meses. *Medwave* 2020;20(08):e7947

Doi 10.5867/medwave.2020.08.7947

Fecha de envío 24/12/2018

Fecha de aceptación 28/12/2018

Fecha de publicación 04/09/2020

Origen Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación

Tipo de revisión Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Centro Evidencia UC Synthesis Project

Declaración de conflictos de intereses Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Palabras clave bronchiolitis, bronchodilator agents, adrenergic beta-2 receptor agonists, salbutamol, albuterol, children., Epistemonikos, GRADE.

Resumen

Introducción

La bronquiolitis es la inflamación aguda de las vías aéreas de pequeño calibre, teniendo como causa principal las infecciones virales. Es altamente frecuente en menores de dos años, sobretodo en menores de 12 meses. Existe gran controversia sobre el manejo de esta patología, siendo especialmente cuestionable el uso de beta-2 agonistas de corta acción tanto en el ámbito ambulatorio como hospitalario.

Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud a nivel mundial, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, reanalizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis, y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos siete revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 47 estudios primarios, de los cuales 44 corresponden a ensayos aleatorizados. Concluimos que el uso de beta-2 agonistas podría no tener ningún beneficio en el manejo de la bronquiolitis, en términos de necesidad de hospitalización y/o duración de la misma. Por otra parte, podría aumentar efectos adversos como arritmias, sin embargo, la certeza de esta evidencia es baja.

Problema

La bronquiolitis es la inflamación aguda de las vías aéreas de pequeño calibre, teniendo como causa principal las infecciones virales. Destaca dentro de sus etiologías la infección por virus respiratorio sincicial. Es altamente frecuente en menores de dos años, especialmente en menores de 12 meses, y es una de las causas más frecuentes de hospitalización en este grupo etario. Se ha planteado el uso de beta-2 agonistas de corta acción para el tratamiento sintomático de la bronquiolitis, dado su beneficio en otras patologías obstructivas de la vía respiratoria, como el asma. Sin embargo, su utilidad y efectividad no es clara en el manejo del bronquiolitis. Es por esto que el presente resumen busca revisar si los beta-2 agonistas constituyen una alternativa de tratamiento en pacientes que presentan un episodio de bronquiolitis.

Mensajes clave

- El uso de beta-2 agonistas en pacientes con bronquiolitis podría resultar en poca o nula diferencia en la necesidad de hospitalización (la certeza de la evidencia es baja).
- El uso de beta-2 agonistas en pacientes con bronquiolitis resulta en poca o nula diferencia en la duración de la hospitalización (la certeza de la evidencia es alta).
- El uso de beta-2 agonistas en pacientes con bronquiolitis podría resultar en poca o nula diferencia en efectos adversos (la certeza de la evidencia es baja).

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos siete revisiones sistemáticas¹⁻⁷ que incluyeron 47 estudios reportados en 49 referencias⁸⁻⁵⁶ de los cuales 44 corresponden a ensayos aleatorizados reportados en 46 referencias^{8-35,37-50,52-56}.</p> <p>Esta tabla y el resumen en general se basan en éstos últimos, dado que los estudios observacionales no aumentaban la certeza de la evidencia existente, ni entregaban información adicional relevante.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos incluyeron pacientes cursando bronquiolitis.</p> <p>Con respecto a la edad, 18 de los ensayos incluyeron pacientes menores de 24 meses^{10,15,16,19,22,27,28,32,33,35,37,43-45,48,49,55,56}, 15 ensayos incluyeron pacientes menores de 12 meses^{12-14,18,24,31,38,39,41,42,46,47,50,52,53}, dos ensayos incluyeron pacientes menores de 6 meses^{17,26} y un ensayo incluyó pacientes menores de 15 meses²¹. Dos ensayos incluyeron pacientes hasta los 18 meses^{20,23}. Un ensayo incluyó pacientes menores de 21 meses²⁴. Un ensayo incluyó pacientes menores de 36 meses⁹.</p> <p>De todos los ensayos, en cuatro no se pudieron extraer datos sobre la edad de los pacientes analizados^{8,11,40,54}.</p> <p>Cinco ensayos incluyeron pacientes sólo con confirmación de virus respiratorio sincicial (VRS)^{12,26,35,47,53}. En 14 ensayos reportan presencia del VRS en un rango de 24% a 92%^{13,17-22,33,37,42,46,48,49,55}. En 18 ensayos no se reporta etiología viral^{9,10,15,16,24,27,28,31,32,34,38,39,41,43-45,52,56}. En los siete ensayos restantes no se pudieron extraer datos sobre la etiología viral de los pacientes analizados^{8,11,14,23,40,50,54}.</p> <p>Los criterios de exclusión de los ensayos fueron: antecedente de enfermedad cardíaca congénita y enfermedad pulmonar crónica en 43 ensayos^{8-24,26-28,31-35,37-50,52-55}, tener antecedente de sibilancias previas en 30 ensayos^{10,13-15,18-22,24,26-28,31-34,37,39-44,46,47,50,52,53,56}, haber recibido tratamiento previo con beta-2 agonistas en 22 ensayos^{10,13,15,17-19,21,24,31-33,38,39,41,42,45-49,52,55}, haber recibido tratamiento previo con corticoides en 12 ensayos^{10,13-15,17,19,28,31,34,38,43,52}, prematuridad en 15 ensayos^{10,13,15,19,27,31,37,41-44,47,48,52,53}, inmunodeficiencia diagnosticada en siete ensayos^{18,22,28,37,41,42,47}, fibrosis quística diagnosticada en cinco ensayos^{10,16,18,46,52}.</p> <p>Diecinueve ensayos se realizaron con pacientes hospitalizados^{13,16-19,22,26,28,31,35,37,45-47,50,52,53,55,56}, 21 ensayos se realizaron en contexto ambulatorio (urgencias)^{9-12,15,20,21,24,27,32-34,38-44,48,49}, y en cuatro no se reporta el contexto donde se realizó el ensayo^{8,14,23,54}.</p> <p>Ningún ensayo fue realizado de forma multicéntrica.</p>

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y analizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos se compararon contra placebo. Veinticinco ensayos utilizaron salbutamol^{10,12,13,15-18,20-22,24,26-28,31-34,37,38,44,46,48,55,56}, 10 ensayos utilizaron albuterol^{19,35,39,41-43,45,47,49,53}, un ensayo utilizó terbutalina⁵², y uno ensayo utilizó sulfato de metaproterenol⁹. El resto de los ensayos no reportan el tipo de medicamento utilizado^{8,11,14,23,40,50,54}.</p> <p>En 32 ensayos los beta-2 agonistas se administraron de forma nebulizada^{9,10,12,13,15,17-19,22,26-28,31-35,37-39,42,43-49,52,53,55,56}, en dos ensayos se administraron por vía oral^{24,42}, en dos ensayos se comparó la administración vía oral versus nebulizada^{20,21}, y en un estudio se comparó la administración vía oral versus inhalatoria¹⁶. En siete ensayos no se reporta el método de administración utilizado^{8,11,14,23,40,50,54}.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Las revisiones sistemáticas reportaron los siguientes resultados: necesidad de hospitalización, duración de la estadía de hospitalización y efectos adversos secundarios al tratamiento (arritmias, agitación y temblor).</p> <p>El seguimiento promedio de los ensayos fue de 3,5 días.</p>

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen de los resultados

La información acerca de los efectos de los beta-2 agonistas en bronquiolitis se extrajo de 14 ensayos aleatorizados, que incluyeron a 962 pacientes^{10,17,18,20,24,27,31,33,42,43,48,49,52,55}. Siete ensayos midieron el desenlace necesidad de hospitalización (349 pacientes)^{10,20,27,33,43,48,49} y cinco ensayos midieron el desenlace duración de hospitalización (316 pacientes)^{18,31,42,52,55}. Con respecto a la presencia de efectos adversos secundarios al tratamiento: un ensayo midió arritmias (48 pacientes)⁴³, dos ensayos evaluaron temblor (173 pacientes)^{20,24} y dos ensayos midieron la presencia de agitación (76 pacientes)^{17,20}.

Para el resto de los ensayos identificados, no se encontró información en las revisiones sistemáticas identificadas que permitieran su reutilización.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- El uso de beta-2 agonistas en pacientes con bronquiolitis evaluados en el servicio de urgencia podría resultar en poca o nula diferencia en la necesidad de hospitalización (la certeza de la evidencia es baja).
- El uso de beta-2 agonistas en pacientes con bronquiolitis hospitalizados resulta en poca o nula diferencia en la duración de la hospitalización (la certeza de la evidencia es alta).
- El uso de beta-2 agonistas en pacientes con bronquiolitis podría resultar en poca o nula diferencia en agitación como efecto adverso (la certeza de la evidencia es baja).
- El uso de beta-2 agonistas en pacientes con bronquiolitis podría resultar en poca o nula diferencia en temblor como efecto adverso (la certeza de la evidencia es baja).
- El uso de beta-2 agonistas en pacientes con bronquiolitis podría resultar en poca o nula diferencia en presentar arritmias como efecto adverso (la certeza de la evidencia es baja).

Beta-2 agonistas para el tratamiento de bronquiolitis				
Pacientes	Niños menores de 24 meses cursando con cuadro de bronquiolitis.			
Intervención	Beta-2 agonistas.			
Comparación	Placebo.			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN beta-2 agonistas	CON beta-2 agonistas		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Necesidad de hospitalización.	264 por 1000	230 por 1000	RR 0,87 (0,62 a 1,2)	⊕⊕○○ ¹ Baja
	Diferencia: 34 niños menos (Margen de error: 100 menos a 53 más)			
Duración de hospitalización.	3,6 días	3,58	--	⊕⊕⊕⊕ Alta
	DM: 0,02 días menos (Margen de error: 0,33 menos a 0,37 más)			
Efecto adverso: agitación.	49 por 1000	107 por 1000	RR 2,2 (0,52 a 9,34)	⊕⊕○○ ¹ Baja
	Diferencia: 59 niños más (Margen de error: 26 menos a 407 más)			
Efecto adverso: temblor.	11 por 1000	26 por 1000	RR 2,35 (0,09 a 64,55)	⊕⊕○○ ¹ Baja
	Diferencia: 15 niños más (Margen de error: 10 menos a 666 más)			
Efecto adverso: arritmias.	La arritmia estuvo presente en un 8,7% del grupo con beta-2 agonistas, en comparación a un 0% en el grupo sin beta-2 agonistas [43].			⊕⊕○○ ² Baja

Margen de error: Intervalo de confianza del 95%.
RR: Riesgo relativo.
DM: Diferencia de medias
GRADE: Grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos SIN beta-2 agonistas están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON beta-2 agonistas (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, dado que presenta un amplio intervalo de confianza.
² Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, debido al tamaño muestral reducido del ensayo y lo infrecuente del evento.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings - iSoF](#))

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Los resultados obtenidos en este resumen aplican a niños que estén cursando un cuadro de bronquiolitis en contexto ambulatorio u hospitalario.

Si bien su etiología está relacionada al virus respiratorio sincicial, estos resultados son extrapolables a un cuadro de bronquiolitis secundario a otra etiología viral.

Además, los ensayos excluyeron a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca congénita, enfermedad pulmonar crónica, antecedentes de sibilancias previas y uso de tratamiento previo con beta-2 agonistas y/o corticoides, por lo que estos resultados deben ser aplicados con cautela en esos escenarios.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Se escogieron los desenlaces de necesidad de hospitalización, duración de hospitalización y efectos adversos, debido a que se consideraron como desenlaces críticos en la toma de decisión, basado en la opinión de los autores del resumen. Además, corresponde a los desenlaces incluidos en las principales revisiones sistemáticas.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

Este resumen muestra que el uso de beta-2 agonistas no disminuye la necesidad de hospitalización en pacientes evaluados de forma ambulatoria, con una certeza baja. Se disminuyeron dos niveles de certeza de evidencia por imprecisión, debido a que presenta un amplio intervalo de confianza.

Tampoco muestran beneficios en la disminución de la duración de la hospitalización en pacientes hospitalizados, con una certeza alta.

Respecto a los efectos adversos (la arritmia, la agitación y el temblor) no presentan diferencias significativas con respecto al placebo.

Dos revisiones sistemáticas incluidas en este resumen reportan la presencia de efectos adversos asociados exclusivamente y de forma significativa al uso de beta-2 agonistas en

bronquiolitis en comparación con placebo, incluyendo la presencia de taquicardia, elevación de la presión arterial, y desaturación de oxígeno^{1,6}.

Consideraciones de recursos

Si bien los beta-2 agonistas no representan un alto costo y se encuentran altamente disponibles tanto a nivel ambulatorio como hospitalario, no se han demostrado beneficios asociados a su uso en los cuadros de bronquiolitis, por lo que no los consideramos como una medida costoefectiva, y, por el contrario, podría conllevar más riesgos asociados.

Es necesario realizar estudios de costo-efectividad que analicen y demuestren la premisa previamente mencionada.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Según los resultados de este resumen, es razonable pensar que la decisión debería ir en contra de su uso. Sin embargo, en la práctica clínica y especialmente frente a la escasez de opciones terapéuticas, podría haber variabilidad en los valores y preferencias de los padres/cuidadores y tratantes.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

La mayoría de las revisiones sistemáticas incluidas están en concordancia con los resultados obtenidos en nuestro resumen. Dos revisiones sistemáticas incluidas concluyen que hay cierto beneficio asociado al uso de beta-2 agonistas^{1,4}, sin embargo, en ambas se recalca la necesidad de contar con estudios de buena calidad y adecuado tamaño muestral que corroboren dicho beneficio.

La guía de la Academia Americana de Pediatría sobre diagnóstico, manejo y prevención de bronquiolitis no recomienda el uso de beta-2 agonistas con diagnóstico de bronquiolitis en ninguna circunstancia (recomendación fuerte)⁵⁷.

La guía del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) de Reino Unido no recomienda el uso de beta-2 agonistas en el manejo de bronquiolitis⁵⁸.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

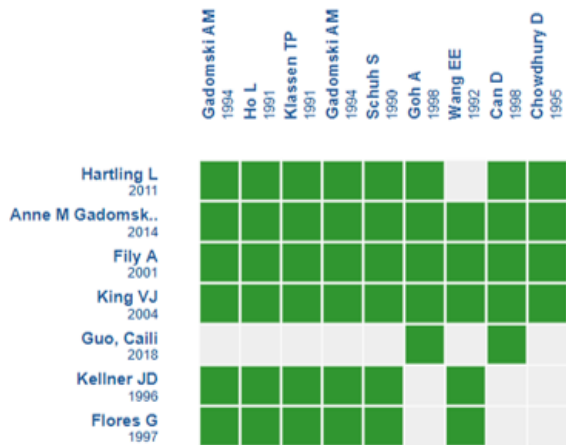
Debido al nivel de certeza de la evidencia, la probabilidad de que investigaciones futuras cambien las conclusiones de este resumen es muy baja en el caso de la duración de hospitalización y alta en el caso de la necesidad de la hospitalización y efectos adversos.

En PROSPERO *International prospective register of systematic reviews* no se identificaron revisiones sistemáticas en curso sobre el uso de beta-2 agonistas en bronquiolitis.

No se identificaron estudios en curso en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud sobre el uso de beta-2 agonistas en bronquiolitis.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta. Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones. El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Beta-2 agonistas para el tratamiento de bronquiolitis](#).

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de “nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos.

www.epistemonikos.org

Referencias

1. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis. A meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996 Nov;150(11):1166-72. PubMed PMID: 8904857. DOI: 10.1001/archpedi.1996.02170360056009.
2. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics*. 1997 Aug;100(2 Pt 1):233-9. PubMed 9240805. DOI: 10.1542/peds.100.2.233.
3. Fily A. [Role of bronchodilators in the treatment of acute infant bronchiolitis]. *Arch Pediatr*. 2001 Jan;8 Suppl 1:149S-156S. Review. French. PubMed PMID: 11232434.
4. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, Carey TS. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 Feb;158(2):127-37. Review. PubMed PMID: 14757604. DOI: 10.1001/archpedi.158.2.127.

5. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, Klassen TP, Vandermeer B. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011 Apr 6;342:d1714. doi: 10.1136/bmj.d1714. Review. PubMed PMID: 21471175; PubMedCentral PMCID: PMC3071611. DOI: 10.1136/bmj.d1714.
6. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 17;(6):CD001266. doi: 10.1002/14651858.CD001266.pub4. Review. PubMed PMID: 24937099. DOI: 10.1002/14651858.CD001266.pub4.
7. 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 Jan;42(1):186-195. doi: 10.1002/jpen.1030. Epub 2017 Nov 3. PubMed PMID: 29388676. DOI: 10.1002/jpen.1030.
8. Abu-Shukair M, El-Tal Y, Al-Rawabdeh E. Salbutamol versus epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis. *Journal of the Bahrain Medical Society* 2001;13(3):143-6.
9. Alario AJ, Lewander WJ, Dennehy P, Seifer R, Mansell AL. The efficacy of nebulized metaproterenol in wheezing infants and young children. *Am J Dis Child*. 1992 Apr;146(4):412-8. PubMed PMID: 1558072.
10. Anil AB, Anil M, Saglam AB, 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. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Jan;45(1):41-7. PubMed PMID: 19953579. DOI: 10.1002/ppul.21108.
11. Barlas, C, Kiper, N, Gocmen, A, Ozcelik, U, Dilber, E, Anadol, D. [Racemic adrenaline and other treatment regimens in mild and moderate bronchiolitis]. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi (Turkish Pediatric Journal)*. 1998;41(2):155-65.
12. Beck R, Elias N, Shoval S, Tov N, Talmon G, Godfrey S, Bentur L. Computerized acoustic assessment of treatment efficacy of nebulized epinephrine and albuterol in RSV bronchiolitis. *BMC Pediatr*. 2007 Jun 2;7:22. PubMed PMID: 17543129; PubMedCentral PMCID: PMC1896161. DOI: 10.1186/1471-2431-7-22.
13. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sánchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Apr;31(4):284-8. PubMed PMID: 11288210. DOI: 10.1002/ppul.1040.
14. Bilan, N, Seyyed Sadri, N. Clinical efficacy of salbutamol spray in treatment of bronchiolitis. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 2007;29(1):27-29.
15. Can D, Inan G, Yendur G, Oral R, Günay I. Salbutamol or mist in acute bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn*. 1998 Jun;40(3):252-5. PubMed PMID: 9695300. DOI: 10.1111/j.1442-200X.1998.tb01922.x
16. Cengizlier R, Saraçlar Y, Adalioğlu G, Tuncer A. Effect of oral and inhaled salbutamol in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn*. 1997 Feb;39(1):61-3. PubMed PMID: 9124056. DOI: 10.1111/j.1442-200X.1997.tb03557.x
17. Chevallier B, Aegerter P, Parat S, Bidat E, Renaud C, Lagardère B. [Comparative study of nebulized sambutol against placebo in the acute phase of bronchiolitis in 33 infants aged 1 to 6 months]. *Arch Pediatr*. 1995 Jan;2(1):11-7. French. PubMed PMID: 7735418. DOI: 10.1016/0929-693X(96)89802-2.
18. Chowdhury D, al Howasi M, Khalil M, al-Frayh AS, Chowdhury S, Ramia S. The role of bronchodilators in the management of bronchiolitis: a clinical trial. *Ann Trop Paediatr*. 1995;15(1):77-84. PubMed PMID: 7598441. DOI: 10.1080/02724936.1995.11747752.
19. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Bralier SL, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics*. 1998 Mar;101(3 Pt 1):361-8. PubMed PMID: 9480998.
20. Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 1994 Jun;93(6 Pt 1):907-12. PubMed PMID: 8190575.
21. Gadomski AM, Aref GH, el Din OB, el Sawy IH, Khallaf N, Black RE. Oral versus nebulized albuterol in the management of bronchiolitis in Egypt. *J Pediatr*. 1994 Jan;124(1):131-8. PubMed PMID: 8283363. DOI: 10.1016/S0022-3476(94)70269-1.
22. Goh A, Chay OM, Foo AL, Ong EK. Efficacy of bronchodilators in the treatment of bronchiolitis. *Singapore Med J*. 1997 Aug;38(8):326-8. PubMed PMID: 9364884.
23. Gómez-y-López RE, Hernández-Sierra JF, Torres-Ruvalcaba BA, Martínez-Puente E, del Carmen Martínez-García M. [Comparative clinical study of dexamethasone vs. nebulized salbutamol in acute bronchiolitis]. *Gac Med Mex*. 2007 May-Jun;143(3):189-92. Spanish. PubMed PMID: 17722445.
24. Gupta P, Aggarwal A, Gupta P, Sharma KK. Oral salbutamol for symptomatic relief in mild bronchiolitis a double blind randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatr*. 2008 Jul;45(7):547-53. PubMed PMID: 18695272.
25. Gurkan, F, Tuzun, H, Ece, A, Haspolat, K, Bosnak, M, Dikici, B. Comparison of treatments with nebulized salbutamol and epinephrine in acute bronchiolitis. 14th ERS Annual Congress; Glasgow, UK (Published in: *European Respiratory Journal* 2004;24(Suppl 48):344). 2004;24(Suppl 48):344.
26. Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child*. 1991 Sep;66(9):1061-4. PubMed PMID: 1929514; PubMed Central PMCID: PMC1793026.
27. Ipek IO, Yalcin EU, Sezer RG, Bozaykut A. The efficacy of nebulized salbutamol, hypertonic saline and salbutamol/hypertonic saline combination in moderate bronchiolitis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011 Dec;24(6):633-7. DOI:10.1016/j.pupt.2011.09.004. Epub 2011 Sep 29. PubMed PMID: 21978929.
28. John, BM, Patnaik, SK, Prasad, PL. Efficacy of nebulised epinephrine versus salbutamol in hospitalised children with bronchiolitis. *Medical Journal Armed Forces India*. 2006;62(4):354-357. DOI: 10.1016/S0377-1237(06)80107-3.
29. Karadag, B, Ceran, O, Dursun, E, Guven, G, Ozahi, I, Karakoc, F. Efficacy of bronchodilators in acute bronchiolitis. *European Respiratory Journal*. 2000;16(Suppl 31):562.
30. Karadag, B, Cerna, O, Dursun, E, Guven, G, Ozahi, I, Karakoc, F. Comparison of bronchodilators in acute bronchiolitis. *European Respiratory Society Annual Congress*. 2002.
31. Karadag B, Ceran O, Guven G, Dursun E, Ipek IO, Karakoc F, Ersu RH, Bozaykut A, Inan S, Dagli E. Efficacy of salbutamol and ipratropium bromide in the management of acute bronchiolitis--a clinical trial. *Respiration*. 2008;76(3):283-7. Epub 2007 Nov 28. PubMed PMID: 18042975. DOI: 10.1159/000111817.
32. Khashabi, J., Lak, S, Salari, Karamiyar, M., Mussavi, H.. Comparison of the efficacy of nebulized L-epinephrine, salbutamol and normal saline in acute bronchiolitis: a randomized clinical trial. *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran*. 2005;19(2):119-25.
33. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr*. 1991 May;118(5):807-11. Erratum in: *J Pediatr* 1991 Dec;119(6):1010. PubMed PMID: 2019938. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)80051-4.
34. Kuyucu S, Unal S, Kuyucu N, Yilgor E. Additive effects of dexamethasone in nebulized salbutamol or L-epinephrine treated infants with

- acute bronchiolitis. *Pediatr Int.* 2004 Oct;46(5):539-44. PubMed PMID: 15491380. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2004.01944.x.
35. Levin DL, Garg A, Hall LJ, Slogic S, Jarvis JD, Leiter JC. A prospective randomized controlled blinded study of three bronchodilators in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis on mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med.* 2008 Nov;9(6):598-604. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31818e82b4. PubMed PMID: 18838938.
 36. Lines, DR, Kattampallil, JS, Liston, P. Efficacy of nebulized salbutamol in bronchiolitis. *Pediatric Reviews & Communications.* 1990;5:121-9.
 37. Luo Z, Liu E, Luo J, Li S, Zeng F, Yang X, Fu Z. Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatr Int.* 2010 Apr;52(2):199-202. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2009.02941.x. Epub 2009 Aug 7. PubMed PMID: 19674354.
 38. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 1995 Jun;126(6):1004-7. PubMed PMID: 7776075. DOI: 10.1016/S0022-3476(95)70234-2.
 39. Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, Carlin T, Salvaggio C, Bechtel KA, Trephan MA, Rissman RL, Gracely EJ. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004 Feb;158(2):113-8. PubMed PMID: 14757602. DOI: 10.1001/archpedi.158.2.113.
 40. Okutan, V, Akin, R, Kurekci, AE, Yanik, A, Ozcan, O, E, Gokcay. Effectiveness of nebulised adrenaline and salbutamol in the treatment of infants with bronchiolitis. *Bulletin of Gulhane Military Medical Academy.* 1998;40(2):199-204.
 41. Patel H, Gouin S, Platt RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. *J Pediatr.* 2003 May;142(5):509-14. PubMed PMID: 12756382. DOI: 10.1067/mpd.2003.196.
 42. Patel H, Platt RW, Pekeles GS, Ducharme FM. A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis. *J Pediatr.* 2002 Dec;141(6):818-24. PubMed PMID: 12461499. DOI: 10.1067/mpd.2002.129844.
 43. Ralston S, Hartenberger C, Anaya T, Qualls C, Kelly HW. Randomized, placebo-controlled trial of albuterol and epinephrine at equipotent beta-2 agonist doses in acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2005 Oct;40(4):292-9. PubMed PMID: 16082697. DOI: 10.1002/ppul.20260.
 44. Ray MS, Singh V. Comparison of nebulized adrenaline versus salbutamol in wheeze associated respiratory tract infection in infants. *Indian Pediatr.* 2002 Jan;39(1):12-22. PubMed PMID: 11805349.
 45. Reijonen T, Korppi M, Pitkääkangas S, Tenhola S, Remes K. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995 Jun;149(6):686-92. PubMed PMID: 7767427. DOI: 10.1001/archpedi.1995.02170190096017.
 46. Sanchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr.* 1993 Jan;122(1):145-51. PubMed PMID: 8419602. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)83508-5.
 47. Scarlett, EE, Walker, S, Rovitelli, A, Ren, CL. Tidal breathing responses to albuterol and normal saline in infants with viral bronchiolitis. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology.* 2012;25(4):220-225. DOI: 10.1089/ped.2012.0141.
 48. Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M, Levison H. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 1990 Oct;117(4):633-7. PubMed PMID: 2213394. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)80706-1.
 49. Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, Mullen N, Archibald LF. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care.* 1992 Aug;8(4):184-8. PubMed PMID: 1513726.
 50. Tal A, Bavilski C, Yohai D, Bearman JE, Gorodischer R, Moses SW. Dexamethasone and salbutamol in the treatment of acute wheezing in infants. *Pediatrics.* 1983 Jan;71(1):13-8. PubMed PMID: 6129609.
 51. Tepper RS, Rosenberg D, Eigen H, Reister T. Bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 1994 Feb;17(2):81-5. PubMed PMID: 8165042. DOI: 10.1002/ppul.1950170203.
 52. Tinsa F, Ben Rhouma A, Ghaffari H, Boussetta K, Zouari B, Brini I, Karboul L, Souid M, Bousnina S. A randomized, controlled trial of nebulized terbutaline for the first acute bronchiolitis in infants less than 12-months-old. *Tunis Med.* 2009 Mar;87(3):200-3. PubMed PMID: 19537014.
 53. Totapally BR, Demerci C, Zureikat G, Nolan B. Tidal breathing flow-volume loops in bronchiolitis in infancy: the effect of albuterol [ISRCTN47364493]. *Crit Care.* 2002 Apr;6(2):160-5. Epub 2002 Feb 7. PubMed PMID: 11983043; PubMed Central PMCID: PMC111183.
 54. Uyan, AP, Ozyurek, H, Keskin, M, Afsar, Y, Yilmaz, E. Comparison of two different bronchodilators in the treatment of acute bronchiolitis. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2002;45(4):298-303.
 55. Wang EE, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child.* 1992 Mar;67(3):289-93. PubMed PMID: 1533504; PubMed Central PMCID: PMC1793648.
 56. Zamani MA, Movahhedi M, Nourbakhsh SM, Ganji F, Rafieian-Kopaei M, Mobasher M, Khoshdel A, Etemadifar S, Shirani M, Keivani Hafshejani Z. Therapeutic effects of Ventolin versus hypertonic saline 3% for acute bronchiolitis in children. *Med J Islam Repub Iran.* 2015 May 6;29:212. eCollection 2015. PubMed PMID: 26478870; PubMed Central PMCID: PMC4606955.
 57. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, Johnson DW, Light MJ, Maraqa NF, Mendonca EA, Phelan KJ, Zorc JJ, Stanko-Lopp D, Brown MA, Nathanson I, Rosenblum E, Sayles S 3rd, Hernandez-Cancio S; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014 Nov;134(5):e1474-502. DOI:10.1542/peds.2014-2742. Erratum in: *Pediatrics.* 2015 Oct;136(4):782. PubMed PMID: 25349312.
 58. Ricci V, Delgado Nunes V, Murphy MS, Cunningham S; Guideline Development Group and Technical Team. Bronchiolitis in children: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2015 Jun 2;350:h2305. DOI: 10.1136/bmj.h2305. PubMed PMID: 26037525.

Correspondencia a
Centro Evidencia UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.