

Eficacia y seguridad de solución salina hipertónica nebulizada con o sin epinefrina en el manejo de bronquiolitis aguda

Efficacy and safety of nebulized hypertonic saline with or without epinephrine in management of acute bronchiolitis

*Iliana Beatriz Arita Rivera**, *Tania Soledad Licona Rivera*** *Susann Fabiola Galo****

RESUMEN:

Antecedentes: La bronquiolitis es una enfermedad viral aguda del tracto respiratorio inferior en niños menores de dos años, con una tasa máxima de aparición entre 2-10 meses de edad. **Objetivo:** Evaluar eficacia y seguridad de solución salina hipertónica nebulizada con o sin epinefrina en el manejo de la bronquiolitis aguda. **Materiales y métodos:** Estudio cuasi-experimental longitudinal, en lactantes ingresados en Hospital Nacional Mario Catarino Rivas (HNMCR), con bronquiolitis aguda leve. Se analizaron 26 casos, asignados al azar, 12 recibieron nebulizaciones con solución salina hipertónica al 3% mas 1 ml de epinefrina (SSH+E) y 14 recibieron 3 ml de solución hipertónica al 3% (SSH), administrados cada 4 horas, y se realizaron análisis de la Escala de Wood Downes-Ferres, saturación de oxígeno y complicaciones posteriores a las nebulizaciones cada 6 horas, por un periodo de 24 horas. El estudio fue aprobado por un comité de ética. **Resultados:** La estancia hospitalaria se redujo significativamente en el grupo de SSH en comparación con el grupo SSH+E (1,79±0,80 días: 2,50±0,79 días, P = 0,032). El score clínico disminuyó en ambos grupos, pero no hubo diferencia estadísticamente significativa (p=0,187 vs p=0,074, al llegar y luego de 24 horas) Las complicaciones encontradas fueron estadísticamente significativas para el

grupo de SSH+E, posterior a las primeras 3 nebulizaciones P = 0,007 y a las 12 horas P = 0,019. **Conclusión:** Las nebulizaciones con SSH y con SSH+E son igualmente eficaces, sin embargo, la SSH demostró mayor seguridad y acortó significativamente la estancia hospitalaria de los lactantes hospitalizados con bronquiolitis aguda leve.

PALABRAS CLAVE:

Bronquiolitis, eficacia, seguridad, terapéutica.

ABSTRACT

Bronchiolitis is an acute viral disease of the lower respiratory tract in children under two years of age, with a peak onset rate between 2-10 months of age. **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of nebulized hypertonic saline with or without epinephrine in the management of acute bronchiolitis. **Materials and methods:** Longitudinal quasi-experimental study in infants admitted to the National Hospital Mario Catarino Rivas, with mild acute bronchiolitis. Twenty-six cases were analyzed, randomized, 12 received nebulizations with 3% hypertonic saline solution (SSH + E) plus 1 ml of epinephrine and 14 received 3 ml of 3% hypertonic solution (SSH), administered every 4 hours, and Analysis of the Wood Downes-Ferres Score (SWD), oxygen saturation and complications after nebulizations were performed every 6 hours, for a period of 24 hours. The study was approved by an ethics committee. **Results:** Hospital stay was significantly reduced in the SSH group compared to the SSH + E group (1.79 ± 0.80 days: 2.50 ± 0.79 days, P = 0.032). The clinical score decreased in both groups, but there was no statistically significant difference (p = 0.187 vs

*Médico Pediatra, egresada del posgrado de Pediatría de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Valle de Sula.

** Médico Pediatra. Profesor Titular Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

***Neumóloga Pediatra, Instituto Hondureño de Seguridad Social

Dirigir correspondencia a: Iliana325@gmail.com

Recibido: 10 de mayo de 2021 Aprobado: 14 de junio de 2021

$p = 0.074$, upon arrival and after 24 hours). The complications found were statistically significant for the SSH + E group, after the first 3 nebulizations $P = 0.007$ and at 12 hours $P = 0.019$.

Conclusion: Nebulizations with SSH and with SSH + E are equally effective, however, SSH demonstrated greater safety and significantly shortened the hospital stay of hospitalized infants with mild acute bronchiolitis.

KEYWORDS:

Bronchiolitis, efficacy, safety, therapy.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es la infección aguda más común del tracto respiratorio inferior de origen viral caracterizado por dificultad respiratoria, sibilancias e hiperinsuflación. Es una enfermedad común durante el primer año de vida, con una tasa máxima de ataque entre los 2 y 10 meses de edad⁽¹⁾. Es la primera causa de hospitalización en menores de 2 años en todo el mundo⁽²⁾. El virus sincitial respiratorio es el principal agente responsable⁽³⁾, otros virus menos implicados, son el rinovirus, parainfluenza tipo 3, metaneumovirus, adenovirus, coronavirus e influenza⁽⁴⁾. Es más frecuente en el sexo masculino, apareciendo un 80% de los casos durante el primer año de vida⁽⁵⁾. La tasa de internación por virus sincitial respiratorio específica por edad, más alta, es entre los 30 y 60 días de vida (25,9 por 1000 pacientes)⁽⁶⁾.

La bronquiolitis comienza con signos de infección del tracto respiratorio superior evolucionando posteriormente con la infección del epitelio respiratorio inferior, generando daño ciliar, inflamación e infiltración celular y edema de la submucosa y adventicia. Esto genera obstrucción parcial o total de la vía aérea por tapones mucosos, epitelio necrótico y fibrina, lo que lleva a la formación de atelectasias y alteración de la ventilación – perfusión, derivando finalmente en hipoxemia y polipnea⁽⁴⁾.

La solución salina hipertónica inhalada como gotas finas mediante un nebulizador puede

ayudar a aliviar la sibilancia y la dificultad para respirar. Esto debido a las propiedades osmóticas de dicha solución, que extrae el agua de la submucosa, reduciendo el edema, mejorando las propiedades del moco y estimulando la excreción de prostaglandina E2, que favorece el movimiento de los cilios e induce tos para limpiar mecánicamente las vías aéreas⁽⁷⁾. La solución salina hipertónica nebulizada puede reducir la estancia hospitalaria en diez horas en comparación con la solución salina normal en los lactantes ingresados con bronquiolitis aguda, también puede reducir el riesgo de hospitalización en el 14% entre los niños tratados como pacientes ambulatorios o en el servicio de urgencias⁽⁸⁾. Sin embargo, las recomendaciones sobre su uso continúan siendo débiles.

La guía de bronquiolitis de la Academia Americana de Pediatría del 2006 también consideraba el uso de los broncodilatadores como una “prueba terapéutica”. Sin embargo, en su última revisión en 2014 recomienda no incluir los broncodilatadores adrenérgicos como opción terapéutica⁽⁹⁾. Así mismo, ningún broncodilatador ha proporcionado beneficio clínico en comparación con la solución salina normal⁽¹⁰⁾.

Otro de los tratamientos utilizados es la combinación de Solución Salina hipertónica y epinefrina. La última tiene efecto α y β adrenérgico, siendo el efecto α -adrenérgico responsable de la vasoconstricción y reducción del edema de la vía aérea. Por consiguiente, tendría sentido y utilidad clínica su uso en la bronquiolitis⁽⁷⁾. En un estudio español, randomizado, doble ciego, con 185 niños, los investigadores administraron solución salina hipertónica al 3% nebulizada con una combinación de 3 ml de epinefrina o 3 ml de placebo (es decir, agua estéril), los lactantes en el grupo de epinefrina mostraron mejoría significativa entre los 3 y 5 días ($p=0.029$ y $p=0.036$, respectivamente) y en el tiempo de hospitalización (promedio 3.94 vs 4.82 días; $p = 0.011$)⁽¹¹⁾. Contrariamente, en un estudio doble ciego controlado con placebo, en Túnez un total de 94 pacientes menores de 12 meses con diagnóstico de bronquiolitis moderada

fueron inscritos y asignados para recibir nebulizaciones, en tres grupos(G): solución salina normal (placebo) (G 1), solución salina hipertónica al 5% (G 2) y una mezcla de solución salina hipertónica al 5% y epinefrina estándar (G 3), cada 4 horas durante la hospitalización, el tiempo medio para el alta fue de: media [DS] 4,48 [3,81] en G1, 3,6 [1,7] en G2 y 3,5 [1,973] en G3 sin diferencia significativa ($p = 0,316$) entre ellos ⁽¹²⁾. La epinefrina nebulizada puede usarse en niños con bronquiolitis grave, como un agente de rescate ⁽¹³⁾. No obstante, con el estado actual de evidencia se necesitan más estudios para recomendar el uso rutinario de epinefrina ⁽⁷⁾.

En Honduras, no se encontró evidencia de que se hallan realizado ensayos clínicos diseñados específicamente para determinar si la epinefrina marcaría una diferencia en la duración de la estadía hospitalaria entre los pacientes que reciben nebulizaciones con solución salina al 3%, y los que reciben solución salina hipertónica más epinefrina, o al menos, para probar si induce una disminución del riesgo relativo de estancia hospitalaria prolongada es decir, más de 4 días.

El presente estudio se desarrolló con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la solución salina hipertónica nebulizada con o sin epinefrina en el manejo de la bronquiolitis aguda, en lactantes atendidos en el Hospital Nacional Mario Catarino Rivas (HMCR).

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio cuasi experimental longitudinal, en lactantes menores de 24 meses, ingresados en el HMCR, Honduras entre diciembre de 2019 a marzo de 2020, con diagnóstico clínico de bronquiolitis aguda (CIE-10, código J21) (14). Definido como un episodio de dificultad respiratoria con sibilancias y / o crepitantes, precedido de una infección de las vías aéreas superiores. Clasificados como de gravedad leve, esta se evaluó utilizando el sistema de puntuación clínica de Wood Downes-Ferres que define como intensidad leve, los casos clínicos puntuándose entre 1-3.

Un total de 30 pacientes con bronquiolitis aguda leve fueron seleccionados y distribuidos al azar en 2 grupos para el estudio durante un período de 4 meses. De estos, 4 pacientes (1 en el grupo de solución salina hipertónica más epinefrina y 3 en el grupo de solución salina hipertónica sin epinefrina) interrumpieron prematuramente el tratamiento. Las razones de estos abandonos fueron el uso de medicamentos no incluidos en el estudio en 1 paciente (grupo B), la falta del consentimiento de los padres en 3 casos (1 del grupo A y 2 del grupo B). La muestra final del estudio fueron 26 pacientes, 14 participaron en el grupo A (SSH+E) y 12 (SSH) en el grupo B. (Ver Fig. 1).

Fig. 1. Aleatorización de los pacientes del estudio.



Fuente: Instrumento de recolección de datos

Criterios de inclusión y exclusión

Se excluyeron los lactantes mayores de dos años, los que presentaban enfermedad cardiorrespiratoria crónica, lactantes con manejo con salbutamol y/o esteroides, también se excluyeron quienes presentaron enfermedad grave o que requirió manejo en Unidad de Cuidados Intensivos, y quienes presentaron alguna reacción adversa severa al medicamento. Cada bebé evaluado

por bronquiolitis clínicamente sospechada, se sometió a un examen físico completo (incluido el cálculo de la Escala de Wood Downes-Ferres). Cuando los bebés eran elegibles, el médico tratante ofrecía a los padres o tutores legales participar voluntariamente en el estudio y se obtenía el consentimiento informado en todos los casos.

Instrumento

El instrumento de investigación constaba de 29 preguntas; 14 preguntas abiertas, 8 de respuesta múltiple y 7 preguntas cerradas, el cual fue realizado por un colaborador de la investigación, las variables solicitadas fueron: edad, sexo, si era su primer episodio de sibilancias, que signos presentaba de infección respiratoria viral, si presentaba factores de riesgo como cardiopatía, displasia broncopulmonar, atopia, rinitis alérgica, prematuridad, enfermedad autoinmune, inmunosupresión, que no haya recibido lactancia materna. Además, se evaluaba la puntuación de la Escala de Wood-Downes- Ferres, la saturación de oxígeno, si requirió oxígeno suplementario y las complicaciones que había posterior a la nebulización en los 5 tiempos asignados en la investigación (Al llegar, después de la primera hora, a las 6, 12 y 24 horas de su ingreso). El instrumento fue validado por juicio de expertos con una fiabilidad de 0.9.

El resultado primario de eficacia fue la duración de la estancia hospitalaria, definida como el número de días desde el ingreso hasta el momento en que el paciente fue dado de alta del hospital y las variables secundarias de eficacia fueron el score de Woods Downes Ferres, saturación de oxígeno y uso de oxígeno suplementario. Los colaboradores de la investigación también registraron los intervalos de las nebulizaciones (horas).

Además, se tomó nota de cualquier evento adverso observado durante la hospitalización (taquicardia, sudoración, palidez, temblores, hipertensión) y de la necesidad de cuidados intensivos.

Intervención

Los bebés fueron asignados al azar a uno de dos grupos mediante una secuencia aleatoria, asignada según el orden de llegada de cada paciente al Hospital, se aleatorizaron 30 pacientes. Los médicos utilizaron los medicamentos según la indicación del estudio, y sabían que medicamento utilizaba cada paciente según el grupo seleccionado.

En el grupo A, los pacientes recibieron epinefrina (1 ml de una solución 1: 1000), en 3 ml de solución salina hipertónica al 3% (SSH+E) y en el grupo B, recibieron 3ml de solución salina hipertónica nebulizada al 3% sin epinefrina (SSH). Las soluciones se administraron inicialmente 3 veces de forma continua durante una hora y luego 1 vez cada 4 horas durante 48 horas.

Los pacientes abandonarían el estudio si, después de la inclusión, sus representantes legales retiraran el consentimiento o recibieran cualquier otro medicamento que no fuera del estudio, o no se completara el esquema mencionado por mínimo 24 horas.

Las medidas de soporte utilizadas en la institución incluyen elevación de la cabecera de la cama, oxígeno suplementario cuando la saturación de oxígeno descendió por debajo del 92%, acetaminofén si tenía fiebre y lavado nasal con solución salina estéril antes y después de la administración de la solución nebulizada. Cada paciente fue monitoreado con un oxímetro de pulso hasta que la saturación de oxígeno se estabilizó por encima del 94% sin oxígeno suplementario. La solución nebulizada se administró mediante mascarilla utilizando un nebulizador hospitalario de la Marca: Devilbiss, modelo Pulmo-Aide 5650C, con una frecuencia de 60 Hz y un tamaño de partícula de niebla menor a 5 µmetro.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo utilizando medias, desviaciones estándar, medianas y rangos para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las cualitativas. La asociación de complicaciones se analizó en ambos grupos mediante el método de chi-cuadrado de Pearson. Se utilizó la prueba t de student para comparar la

media de los datos paramétricos. Utilizamos el programa estadístico SPSS versión 25.0.

Aspectos éticos.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras-Valle de Sula y autorizado por el departamento de Pediatría del Hospital Nacional Mario Catarino Rivas. El consentimiento informado fue firmado por los padres o representantes legales de cada bebé que participó en el estudio.

RESULTADOS

Las edades de los participantes en términos generales oscilaban entre 1 y 12 meses, media de 5.69 ± 3.56 meses, 14 (53.8%) tenían entre uno y seis meses de edad. Y 65.4% eran mujeres. El 96.2% de los niños del estudio presentaban su primer episodio de sibilancias. Ambos grupos presentaban signos de infección viral en igual porcentaje. (Ver Tabla 1)

Tabla 1. Características Generales en ambos grupos

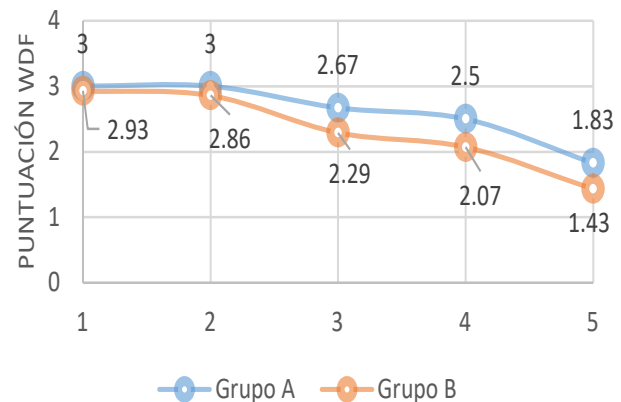
Datos Generales	Grupo A (n=12)	Grupo B (n=14)
Edad (media)	7 meses	5 meses
Mínimo	1 mes	2 meses
Máximo	12 meses	12 meses
• 1-6 meses	5 (41.7%)	9 (64.3%)
• 6-12 meses	7 (58.3%)	5 (35.7%)
Total	12 (100%)	14 (100%)
Sexo Masculino (%)	16.7%	50%
Sexo Femenino (%)	83.3%	50%
Total	100%	100%
Primer episodio de sibilancias	100%	92.9%

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Entre los antecedentes se encontró que un 26.9% (7) de los pacientes no recibían lactancia materna, y 11.5% (3) presento antecedente de prematuridad.

La puntuación de la Escala de Wood Downes-Ferres al llegar, en el grupo A, tuvo una media de 3 y en el grupo B fue de 2.93, y a las 24 horas el grupo A, tuvo una media de 1.83 y el grupo B una media de 1.43. (Ver Gráfica No. 1) sin diferencias significativas entre los grupos, evaluadas a las 12 horas, con una $p=0.67$ y a las 24 horas una $p=0.074$.

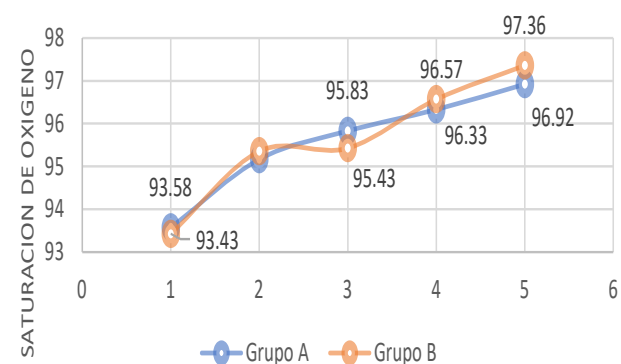
Gráfico 1. Valores de las medias de la puntuación del score de Woods Downes Ferres en las diferentes evaluaciones.



Fuente: Instrumento de recolección de datos

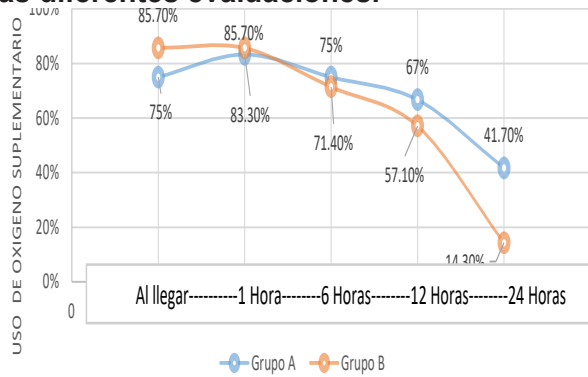
Asimismo, la saturación de oxígeno al llegar, en el grupo A tuvo una media de 93.58 y en el grupo B fue de 93.43; a las 24 horas el grupo A tuvo una media de 96.92 y el grupo B una media de 97.36. (Ver Gráfica 2) hubo mejoría en ambos grupos sin una diferencia significativa, encontrándose una $p=0.65$ en su evaluación a las 12 horas y una $p=0.30$ en la evaluación a las 24 horas.

Gráfico 2. Valores de las medias de la Saturación de oxígeno en ambos grupos, en las diferentes evaluaciones.



Fuente: Instrumento de recolección de datos.

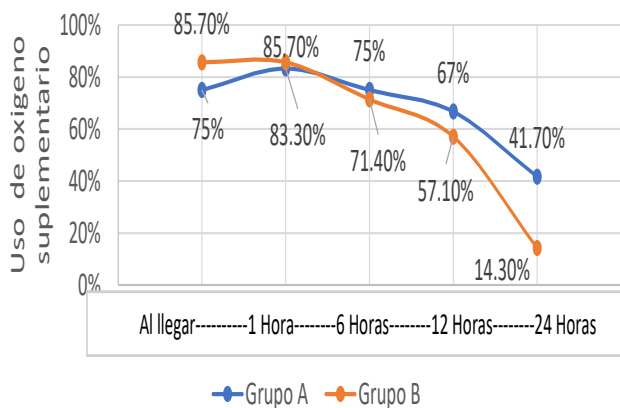
Gráfico 3. Valores de las medias del uso de oxígeno suplementario en ambos grupos, en las diferentes evaluaciones.



Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Con respecto a las complicaciones que se encontraron en el grupo A (SSH+E): posterior a las 3 nebulizaciones, a las 6, 12 y 24 horas: taquicardia, vómitos y náuseas, en el grupo B (SSH) se presentaron vómitos, en las evaluaciones de las 6 y 24 horas. (Ver Gráfica 4). Se valoró la asociación de las complicaciones comparando cada grupo y se encontró; a las 12 horas $p=0.007$, y las 24 horas $p=0.019$.

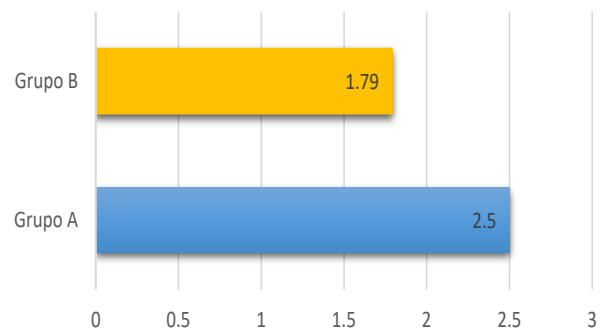
Gráfico 4. Valores de las medias de la presencia de complicaciones en ambos grupos, en las diferentes evaluaciones.



Fuente: Instrumento de recolección de datos

La estancia hospitalaria media en el grupo de solución salina hipertónica más epinefrina fue de $2,50 \pm 0.798$ días, y en el grupo de solución salina hipertónica sin epinefrina fue de $1,79 \pm 0.802$ días. (Ver Gráfica 5) con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($P = 0,032$).

Gráfico 5. Días de estancia hospitalaria de los niños con Bronquiolitis Aguda.



Fuente: Instrumento de recolección de datos.

DISCUSIÓN

La bronquiolitis aguda es una enfermedad que pese a su importancia en relación a su elevada incidencia, morbimortalidad y costo socio-sanitario, su protocolo terapéutico es motivo de debate. A pesar de haber múltiples estudios, actualizaciones y revisiones no se ha llegado a un consenso sobre el manejo adecuado de esta enfermedad y existe una significativa variabilidad en el tratamiento lo que genera potencialmente el uso de recursos innecesarios y por lo tanto mayores costos en su atención hospitalaria.

Puede representar hasta un 15% de los motivos de consulta en los servicios de urgencias pediátricos, es, por otra parte, la principal causa de hospitalización por enfermedad en Pediatría, sobre todo en el grupo de edad de los menores de un año ⁽¹⁵⁾.

En esta investigación se encontró que el 53.8% de los pacientes correspondían a edades entre 1 a 6 meses, con una media de edad de 5.69 meses coincidiendo con el estudio de Iramain et al. ⁽¹⁾, realizado en tres hospitales de Asunción Paraguay donde se estudiaron 106 pacientes con una media de edad de 5.1 meses.

Se encontró que 65.4% de los participantes, eran niñas, contrario a lo reportado en el estudio realizado en el Hospital de Kanti en Nepal, por Khanal et al ⁽¹⁶⁾ en el cual se estudiaron 99 pacientes con bronquiolitis aguda de los cuales 62% eran

niños.

Referente a los antecedentes, los resultados obtenidos reportan que un 26.9% de los pacientes con bronquiolitis aguda no se alimentaron con lactancia materna exclusiva esto concuerda con el estudio de casos y controles realizado en el Hospital de Camaguay, Cuba de Coronel Carvajal ⁽¹⁷⁾ en el cual se encontró que los niños que se alimentaron con leche materna por menos de seis meses tuvieron un riesgo de casi seis veces para padecer de bronquiolitis.

En la mejoría clínica se encontró que la disminución en la escala de Woods Downes-Ferres inicial en comparación al obtenido a las 24 horas de su ingreso, en ambos grupos, no fue estadísticamente significativa. Lo cual no coincide con el estudio de Flores-González et al ⁽¹⁰⁾, en el que se incluyeron 208 pacientes hospitalizados con bronquiolitis aguda moderada, donde se encontró una disminución más rápida de la Escala de Wood Downes-Ferres en el grupo de epinefrina más solución hipertónica al 3%, resultado estadísticamente significativo al 3er y 5to día de hospitalización (p:0.029).

Los días de hospitalización de los pacientes del grupo B solo hipertónico, disminuyeron significativamente, con respecto a los del grupo A hipertónico más epinefrina (medias 1.79 vs 2.5 días) p=0.032, datos discordantes con el estudio de Elkhateeb et al. ⁽¹⁸⁾ en el año 2020, en el cual se muestran resultados que reportan una disminución en los días de hospitalización en los pacientes nebulizados con epinefrina en comparación a solo solución hipertónica.

Estos datos tampoco concuerdan con un estudio español, randomizado, doble ciego, con 185 niños, donde los investigadores administraron solución salina hipertónica al 3% nebulizada con una combinación de 3 ml de epinefrina o 3 ml de placebo (es decir, agua estéril), los lactantes en el grupo de epinefrina mostraron mejoría significativa entre los 3 y 5 días y en el tiempo de hospitalización (promedio 3.94 vs 4.82 días; p =0.011). ⁽¹¹⁾

Respecto a la seguridad en el uso de ambos medicamentos, se encontró que en el grupo A (SS-H+E), se produjo el mayor número de efectos adversos entre los cuales se encontraban taquicardia, náuseas y vómitos, p=0.07 a la hora y p=0.019 a las 12 horas; concordando con Iglesias Obando, ⁽¹⁹⁾ en su tesis escrita en el 2018, en un estudio realizado en el hospital público de Perú, donde se estudiaron 30 niños, el grupo con epinefrina presentó mayores efectos adversos, con resultados estadísticamente significativos.

Como principal limitante, cabe mencionar que, durante el período de estudio, no se logró una muestra más grande debido a no poder realizar nebulizaciones dentro de la institución por el riesgo de aerosolización y mayor transmisión del virus SARS COV 2.

Conclusiones

La solución salina hipertónica nebulizada al 3% acortó significativamente la estancia hospitalaria de los lactantes con bronquiolitis aguda leve que participaron en este estudio, y fue el tratamiento que presentó mayor seguridad para los lactantes. Sin embargo, en cuanto a eficacia, fue igualmente eficaz que la solución hipertónica más epinefrina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iramain Ricardo, Jara Alfredo, Coronel Julia, Cardozo Laura, Bogado Norma, Morinigo Rocio et al. Tratamiento con solución salina hipertónica en lactantes hospitalizados con bronquiolitis aguda. *Pediatr. (Asunción)* [Internet]. 2016 Apr [cited 2021 Sep 06]; 43(1): 45-51. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168398032016000100007&lng=en <https://doi.org/10.18004/ped.2016.abril.45-51>.
2. Redondo Ridao, M. (2021), Bronquiolitis y bronquitis, *Pediatría Integral*; XXV (1): 21–28 <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-01/bronquiolitis-y-bronquitis/>

3. García Merino, A., Mora Gandarillas, I. (2015). BRONQUIOLITIS AGUDA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO. Formación Activa de Pediatría en Atención Primaria monografías Volumen 1:61-9 <https://monograficos.fapap.es/articulo/10/bronquiolitis-aguda-diagnostico-y-tratamiento>
4. Fuentes, C., Cornejo, G., Bustos, R.3 (2016). ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE BRONQUIOLITIS AGUDA: MENOS ES MÁS UPDATE IN THE TREATMENT OF ACUTE BRONCHIOLITIS: LESS IS MORE Neumología Pediátrica 2016; 11 (2): 65 – 70. <https://relaped.com/actualizacion-en-el-tratamiento-de-bronquiolitis-aguda/>
5. Pinchak, C., Vomero, A., Pérez, W. (2017). GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE BRONQUIOLITIS EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES ACTUALIZACIÓN Hospital de Clínicas Sociedad Uruguaya de Pediatría. https://www.sup.org.uy/amumoajy/2020/11/diagnostico_tratamiento_bronquiolitis_05_06_017_hoja.pdf
6. Szulman, G. (2017). Revisión de las recomendaciones para el manejo de Bronquiolitis. Guías de National Institute for Health and Care Excellence (NICE), y Academia Americana de Pediatría (AAP) / Rev. Hosp. Niños (B. Aires); 59(265):134-144 <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2017/06/Num-265-Revision-de-las-recomendaciones-para-el-manejo-de-Bronquiolitis.pdf>
7. Estrada, N., Vega, P., Restrepo, J. C. (2017). Bronquiolitis: una perspectiva actual. Pediatría; volumen 50(3):73-77. <https://doi.org/10.14295/pediatr.v50i3.91>
8. García, F., De la Cruz, R. (2018). Actualización en la etiopatogenia de la bronquiolitis aguda. Revista 16 de abril; 57(268):125-134 <https://www.medigraphic.com/pdfs/abril/abr-2018/abr18268j.pdf>
9. Ralston, S. L., Lieberthal, A. S., Meissner, H. C., (2014). Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics; 134(5): e1474-502. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2742>
10. Flores-González, J. C., Matamala-Morillo, M. A., Rodríguez-Campoy, P., Pérez-Guerrero, J. J., Serrano Moyano, B., Comino-Vazquez, P. (2015) La epinefrina mejora la eficacia de la solución salina hipertónica nebulizada en la bronquiolitis moderada: un ensayo clínico aleatorizado. PLoS ONE 10 (11): e0142847. <https://doi:10.1371/journal.pone.0142847>
11. 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0142847
12. Tinsa F, Abdelkafi S, Bel Haj I, Hamouda S, Brini I, Zouari B, 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. Disponible en: chrome-extension://efaidnbnmnibpcjpcglclefindmkaj/viewer.html?pdfurl=https%3A%2F%2Fwww.researchgate.net%2Fprofile%2FKhadija-Boussetta%2Fpublication%2F327700763_a_randomized_controlled_trial_of_nebulized_5_hypertonic_saline_and_mixed_5_hypertonic_saline_with_epinephrine_in_bronchiolitisTinsa_Faten_Abdelkafi_Sana_Bel_Haj_Imen_Hamouda_Samia_Brini_Ines_Zouari_Be%2Flinks%2F5b9fac0792851ca9ed119c69%2Fa-randomized-controlled-trial-of-nebulized-5-hypertonic-saline-and-mixed-5-hypertonic-saline-with-epinephrine-in-bronchiolitisTinsa-Faten-Abdelkafi-Sana-Bel-Haj-Imen-Hamouda-Samia-Brini-Ines-Zou.pdf&clen=163250
13. Sakulchit, T. (2016). Nebulized epinephrine

for young children with bronchiolitis. *Can Fam Physician*; 62:991–3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5154648/>

14. ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 1995, Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. 10a. revisión. Washington, D.C.:OPS, 3 v., pag. 489 <http://ais.paho.org/classifications/chapters/pdf/volume2.pdf>

15. Benito Fernández, J., Paniagua Calzón, N. (2019). Diagnóstico y tratamiento de la bronquiolitis aguda en Urgencias. *Protoc diagn ter pediatri*;1:63-73. https://seup.org/pdf_public/pub/protocolos/5_Bronquio.pdf

16. Khanal, A., Sharma, A., Basnet, S., Raj Sharma, P., and Chandra Gami, F. (2015). Nebulised hypertonic saline (3 %) among children with mild to moderately severe bronchiolitis - a double blind randomized controlled trial *BMC Pediatrics* 15:115 <https://DOI10.1186/s12887-015-0434-4>

17. Coronel-Carvajal, C. (2019). Factores asociados al desarrollo de la bronquiolitis. *AMC.*;23(5):639-647 <http://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/6496/3427>

18. Elsayed, N., Gawad Elkhateeb, A., Bassiony Hamza, M., Gamal, R. M., Shafiey, El. and Abdel-Razik, A. M. Assessment of the Efficacy of Nebulized 3% Hypertonic Saline versus Nebulized Adrenaline in Infants with Acute Bronchiolitis; *JAMMR*, 32(24): 43-54, 2020; Article no JAMMR.63959 <https://www.journaljammr.com/index.php/JAMMR/article/view/30750>

19. Iglesias Obando, A. M., (2018). Nebulización con solución salina hipertónica con o sin epinefrina en bronquiolitis aguda en el Hospital Jerusalén. Universidad Privada Antenor Orrego. Tesis Escrita. Trujillo, Perú. <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/427>