

EVALUACIÓN DE SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA Y SALBUTAMOL NEBULIZADO EN EL TRATAMIENTO DE BRONQUIOLITIS EN NIÑOS MENORES DE 3 AÑOS

EVALUATION OF HYPERTONIC SALINE SOLUTION AND NEBULIZED SALBUTAMOL IN THE TREATMENT OF BRONCHIOLITIS IN CHILDREN UNDER 3 YEARS OLD

Gilberto Peña Vicuña¹

¹Universidad Nacional del Altiplano Puno, Facultad de Medicina Humana, Ciudad Universitaria Av. Floral 1153, Puno, Perú, gpenav50@gmail.com

RESUMEN

Se estudió el tratamiento de bronquiolitis aguda (BA) con solución salina hipertónica y salbutamol nebulizados, entre mayo y setiembre 2019. Los objetivos, analizar la severidad, la respuesta al tratamiento, saturación y requerimiento de O₂ y la estancia hospitalaria. La metodología por ensayo clínico, aleatorizado, en pacientes admitidos según criterios de inclusión y con el consentimiento informado de los padres. En dos grupos conformado por 21 pacientes, la severidad medida por score de Wood-Downes-Ferrés (WDF) y la respuesta clínica según score de Bierman-Pierson. El requerimiento de O₂ por oximetría de pulso. Cada paciente randomizado recibió tratamiento con SSH al 3% y salbutamol al 0,5% nebulizado. El oxígeno administrado con SpO₂ menor de 88%. La comparación de los promedios se realizó mediante la p-value. Los resultados, 42 lactantes entre 0 y 24 meses de edad. El 71,4% fueron menores de 12 meses y de sexo masculino el 57,14 %. El score de severidad similar en ambos grupos. La nebulización con SSH al 3% produjo mejor respuesta con score de BP menor que el salbutamol nebulizado. El requerimiento de oxígeno fue menor con SSH, mayor la saturación de oxígeno pos-nebulización y menor estancia hospitalaria evidenciada por el contraste de promedios. Conclusiones, la SSH al 3 % nebulizada es más eficaz en el tratamiento de BA que salbutamol nebulizado en lactantes hospitalizados menores de 3 años.

Palabras Clave: Bronquiolitis, lactantes, nebulización, salbutamol y solución salina hipertónica.

ABSTRACT

The treatment of acute bronchiolitis (BA) with hypertonic saline and salbutamol nebulized, between May and September 2019. The objectives, to analyze the severity, the response to the treatment, saturation and requirement of O₂ and the hospital stay. The methodology by randomized clinical trial in admitted patients according to inclusion criteria and with the informed consent of the parents. In two groups consisting of 21 patients, the severity measured by the Wood-Downes-Ferrés score (WDF) and the clinical response according to the Bierman-Pierson score. The requirement of O₂ by pulse oximetry. Each randomized patient received treatment with 3% SSH and 0.5% salbutamol nebulized. Oxygen administered with SpO₂ less than 88%. The comparison of the averages was made using the p-value. The results, 42 infants between 0 and 24 months of age. 71.4% were under 12 months old and 57.14% male. The similar severity score in both groups. Nebulization with 3% SSH produced a better response with a lower BP score than nebulized salbutamol. The oxygen requirement was lower with SSH, greater post-nebulization oxygen saturation and lower hospital stay evidenced by the contrast of averages. Conclusions, 3% nebulized SSH is more effective in the treatment of BA than nebulized salbutamol in hospitalized infants under 3 years.

Keywords: Bronchiolitis, infants, nebulization, salbutamol and hypertonic saline.

*Autor para correspondencia: gpenav50@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas (IRAs) se encuentran entre las primeras causas de muerte en niños menores de 5 años, predominantemente en los países en desarrollo (Foro de las Sociedades Respiratorias Internacionales, 2017), es decir que más de 4 millones de niños fallecen por IRAs en el mundo y sobrepasan el 90 % las muertes en países de ingresos bajos y medios (European Centre for Disease Prevention and Control, 2018). Consecuentemente, la bronquiolitis aguda (BA) se identifica como la segunda causa de muerte después de la neumonía en niños menores de 5 años, siendo el virus sincicial respiratorio (VSR) uno de los agentes causal de mayor frecuencia en los niños menores de 2 años (García, 2017).

El principal problema que plantea la BA desde el punto de vista clínico, es la variabilidad que existe a la hora del abordaje, diagnóstico y terapéutico (Fuentes *et al.*, 2016), existen enfoques variados y guías clínicas diversas para la utilización de medicamentos y los procedimientos de provisión de O₂ (Ralston *et al.*, 2014) y posible atención de los lactantes en unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) (Petarca *et al.*, 2018). Sin embargo la decisión del manejo depende principalmente de la gravedad de la obstrucción respiratoria y para esta valoración se han diseñado y validado escalas como la Wood-Downes-Ferrés (WDF), el índice pulmonar de Scarfone, la de Ellis, la valoración clínica del asma y el score pulmonar (SP) (Ramos, 2014).

La Academia Americana de Pediatría (AAP) actualizó en el año 2014 las guías de práctica clínica que se mantiene hasta la actualidad para el tratamiento racional de la BA (Ralston *et al.*, 2014), en el 2019 no se dispone de ninguna terapia que modifique el curso eficazmente tampoco alguna vacuna que evite la BA en los lactantes menores de 2 años. Sin embargo el tratamiento de la bronquiolitis consiste en medidas de apoyo o de soporte, no siendo necesario el uso de fármacos de forma habitual, ya que la mayoría de los casos son leves, por lo que pueden ser tratados en forma ambulatoria o en el domicilio. (Cansino, 2014). Algunos niños pueden progresar hacia formas moderadas o más graves, requiriendo evaluación y la hospitalización (García, 2017). A continuación se aceptan 3 elementos básicos en el manejo de la BA en lactantes, la hidratación y alimentación, la oxigenoterapia y nebulización con solución salina hipertónica (SSH) al 3 % en estudios iniciales reportaron eficacia, por la disminución de la severidad, menor estancia hospitalaria y mejoría de la demanda de oxígeno en BA (Simó *et al.*, 2010), y Sobre el edema de vías aéreas y el aumento de secreción mucosa que caracterizan a la BA, evaluaron en lactantes en Asunción (Paraguay) que la SSH al 3 % con epinefrina es más efectiva que la solución salina normal con epinefrina en pacientes con BA moderadamente severa (Iramain *et al.*, 2016).

Chen *et al.* (2014) En estudio de meta-análisis sobre la eficacia del tratamiento de nebulización con solución salina hipertónica nebulizada en lactantes con BA hallaron que el tratamiento con solución salina hipertónica disminuyó la duración de hospitalización comparada con la nebulización con solución salina normal, concluyendo que la eficacia y el costo-beneficio debe considerar a la solución salina hipertónica en el tratamiento de los lactantes con BA. Similares hallazgos lo obtuvieron (Baron y El Chaar, 2016; Zhang *et al.*, 2015 & Bashir *et al.*, 2018). Otro elemento del tratamiento en BA es la corrección de la hipoxemia mediante la administración de O₂ y se puede realizar por cánulas nasales o mascarillas faciales, para disminuir el trabajo respiratorio y conseguir saturaciones de oxígeno adecuadas (Essouri *et al.*, 2017). Para determinar el requerimiento de O₂, se utiliza la oximetría de pulso que debe realizarse con una técnica adecuada para evitar falsas determinaciones con el aumento de casos que ameritan hospitalización. (García, 2017). Sin embargo un Aspecto importante en el manejo de BA en lactantes hospitalizados, es la hidratación y la nutrición, en los

casos leves por vía oral en forma fraccionada, y en las formas graves se usa vía parenteral. (García, 2017 & Cansino, 2012).

Por las características propias de la bronquiolitis aguda en niños menores de 3 años y no existir consenso en el tratamiento adecuado (Bernztein *et al.*, 2008 & Fuentes *et al.*, 2016), promoviendo la utilización de medicamentos diversos, algunos innecesarios y que incrementan el costo de tratamiento (Diez *et al.*, 2006 & Bernztein, 2012), siendo una alternativa el uso de fármaco que muestre eficacia y de bajo costo en el tratamiento lo que motiva la realización de la investigación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar de estudio

El presente trabajo se realizó en la ciudad de Puno, de la región Puno, localizada en la sierra sudeste del país, en la meseta del Collao a 13°00'66"00" y 17°17'30" de latitud sur y los 71°06'57" y 68°48'46" de longitud oeste del meridiano de Greenwich. Limita por el Sur, con la región Tacna. Por el Este, con la República de Bolivia y por el Oeste, con las regiones de Cusco, Arequipa y Moquegua. Se desarrolló la investigación en el Hospital Regional "Manuel Núñez Butrón"- Puno.

Descripción detallada por objetivos específicos

La población de niños hospitalizados en el servicio de Pediatría del HRMNB-Puno, menores de 3 años, con diagnóstico de BA., primer episodio de bronquiolitis, sin patologías asociadas, con score de WDF, hospitalizados en el servicio de pediatría con consentimiento informado y con criterios de inclusión. La muestra del estudio de tipo determinística por tratarse de niños menores de 3 años, hospitalizados en el servicio de Pediatría del HRMNB en el período mayo-setiembre 2019, correspondió a 42 lactantes, asignados en dos grupos, 21 lactantes en cada grupo (grupo I y grupo II).

Evaluación clínica de cada paciente menor de 3 años con ficha de registro clínico y score de severidad de WDF. El registro de administración de O₂, administración de SSH al 3 % en nebulización de 4 ml en nebulización por 15 minutos, administración de salbutamol a 0.15 mg/kg por 15 minutos. En nebulización. La respuesta a la nebulización se evaluó con el score de Bierman y Pierson modificado por Tal (BP mTal), la saturación de O₂ por oximetría de pulso (SpO₂), se utilizó un oxímetro de pulso, marca Nonis, modelo 1040 y se realizó el registro de estancia hospitalaria. El método de investigación fue el inductivo, de tipo analítico, observacional, prospectivo y longitudinal.

El manejo estadístico de las frecuencias de respuesta al tratamiento por cada grupo se evaluó con el programa S.P.S.S. versión 21 y para la prueba de hipótesis se utilizó el programa Infostat versión 2018, que permitió la evaluación mediante el p-value.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la evaluación clínica inicial y la determinación de la severidad de BA en los lactantes hospitalizados, se requiere el score de severidad de Wood Downes Ferrés, permitiendo el inicio del tratamiento usando terapia medicamentosa, oxigenoterapia y evaluar la posibilidad de transferir a los pacientes a la UCIP.

Lactantes con bronquiolitis aguda según Score de severidad Wood Downes Ferrés

Con los puntajes del score de severidad de WDF en BA que se obtuvo en el grupo I asignado para recibir nebulización con salbutamol y SSS al 3% en el grupo II (Tabla 1).

Los puntajes del score de severidad WDF en hospitalizados en los grupos I y II varió entre 8 y 13 puntos, en el grupo I fueron 10 lactantes con puntajes de 11 a 13 así como en el grupo II, 9 lactantes con puntajes de 11 a 13, además con puntajes de 8 a 10 se obtuvo 10 lactantes en grupo I y 11 lactantes en el grupo II. Estos puntajes del score de severidad WDF corresponden a bronquiolitis aguda severa que sirvió para la toma de decisiones (Tabla 1).

Tabla 1. Lactantes con bronquiolitis aguda según Score de severidad Wood Downes Ferrés Puno 2019.

Score Wood Downes Ferrés	Grupo I	Grupo II
8	1	1
9	3	3
10	7	8
11	5	4
12	5	4
13	0	1
Total	21	21

El diseño que se aplicó para la hospitalización de pacientes con BA, los 42 lactantes (100%), con score de WDF entre 8-14, con puntajes de score severo o grave muestra diferencia del estudio de Ferrer *et al.* (2019) en Castellón (España), hospitalizaron 23 pacientes con BA leve (1-3 pts.), 43 pacientes con BA moderada (4-7 pts.) y 3 pacientes con BA grave (8-14 pts.), los puntajes del score de WDF muestran predominio de los lactantes con BA leve y moderada, sólo 3 lactantes (4.3%) con BA severa ó grave.

El valor promedio del score de severidad del puntaje de Wood Downes Ferrés (WDF), registrados al ingreso al hospital fue similar 10,47 para ambos grupos I y II, los asignados a nebulización con salbutamol y aquellos con SSH al 3%, no existiendo diferencia entre los promedios, permitiendo la comparación al tratamiento medicamentoso y la oxigenoterapia.

En la prueba de hipótesis para la variable score de severidad según los grupos de tratamiento, se obtuvo el p-value de 0,000 es menor que el nivel de significancia de 0,05 se acepta la H_0 , lo que implica que el grupo que recibió salbutamol y el grupo que recibió SSH al 3% no tienen promedios diferentes estadísticamente, lo que permitió evaluar la respuesta al tratamiento con los dos medicamentos y ambos grupos incluían lactantes hospitalizados con grado severo de BA.

La escala de severidad más utilizada en bronquiolitis aguda es el score de Wood Downes Ferrés (Sepeap, 2012). Muenchhoff & Goulder (2014) obtuvieron casos de mayor severidad en los lactantes menores de 2 años y que ameritaron hospitalización en Reino Unido.

El score utilizado WDF mide la severidad de la infección en BA según (Ramos *et al.*, 2014) así como (Rivas-Juesas *et al.*, 2018), por consiguiente este puntaje ayuda a determinar la severidad pero no es el score ideal, contribuye a la toma de decisión para la hospitalización y manejo de los lactantes con BA con casos severos y dificultad respiratoria grave, que también recomienda la (Samiuc, 2018).

Respuesta al tratamiento de nebulización en niños con bronquiolitis

Los lactantes hospitalizados por BA severa sometidos a la terapia de nebulización para evaluar la respuesta, el grupo I recibió salbutamol y el grupo II recibió SSH al 3%, se evidenció la respuesta por el score de Bierman y Pierson modificada por Tal (BP m T) con puntuación consignada en la (Tabla 2).

Tabla 2. Respuesta al tratamiento de nebulización en niños con bronquiolitis aguda según score de Bierman Pearson Puno 2019.

Score de Bierman Pierson	Nebulización con salbutamol (grupo I)	Nebulización con SSH al 3% (grupo II)
3		7
4		8
5	3	6
6	6	
7	6	
8	6	
Total	21	21

Se registra la respuesta al tratamiento con la terapia de nebulización, en el grupo I con salbutamol, el score de BP m T varió entre 5 y 8 puntos y en el grupo II con SSH al 3%, varió entre 3 y 5 puntos.

La puntuación obtenida pos nebulización con salbutamol con score de BP m T 9 lactantes 5 y 6 así como 7 y 8 puntos en 12 lactantes mientras que los lactantes que recibieron SSH al 3% nebulizada, los puntajes variaron entre 3 y 5 evidenciando que el salbutamol produjo menor disminución de la obstrucción bronquial y mayores puntajes comparada con la SSH con mejoría clínica por reducción de obstrucción bronquial.

Frecuencia de respuesta al tratamiento por grupos según score de BP modificado por Tal

Se elaboró un registro de frecuencias de la respuesta por grado de obstrucción bronquial aplicando el score de score de BP m T para cada grupo y se consigna (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de respuesta al tratamiento por grupos según score de BP modificado por Tal, Puno 2019.

Grupo	Score de BP	Frecuencia	%
Nebulización con Salbutamol	Obstrucción severa	12	47,1
	Obstrucción Moderada	9	42,9
	Total	21	100,0
Nebulización con SSH al 3 %	Obstrucción leve	7	33,3
	Obstrucción moderada	14	66,7
	Total	21	100,0

Los lactantes que recibieron salbutamol en nebulización, tuvieron score de BP m T correspondiente a obstrucción moderada en 9 casos (42,9%) y obstrucción severa en 12 casos (47,1%) y los lactantes que recibieron nebulización de SSH al 3% tuvieron obstrucción bronquial moderada en 14 casos (66,7%) y obstrucción leve 7 casos (33,3%).

Los promedios del score de BP fueron diferentes, siendo score con puntaje menor el grupo que recibió nebulización con SSH al 3% que el grupo con salbutamol nebulizado, evidenciando mayor respuesta al tratamiento en BA en el grupo con SSH al 3% en nebulización.

En la prueba de hipótesis para la variable respuesta a la nebulización con salbutamol y SSH al 3% medido por el score de BP m T, según los grupos de tratamiento se obtuvo, p-value de 0,000 es menor que el nivel de significancia de 0,05, se rechaza H_0 , lo que implica que el grupo que recibió Salbutamol y el grupo que recibió SSH tienen promedios diferentes estadísticamente. Esto implica que los pacientes tuvieron con SSH al 3% con menor score de BP mT, por consiguiente, se evidenció mayor respuesta clínica que los que recibieron salbutamol nebulizado.

La nebulización con SSS al 3% produce mejor respuesta en el tratamiento de BA comparada con salbutamol nebulizado y es segura y más eficaz en reporte de Luo *et al.*, (2010); Chen *et al.* (2014); Baron y El-Chaar (2016) & Wang *et al.* (2019) en U.S.A. encontraron eficacia con la SSH al 3% nebulizada en el tratamiento de BA. Así como Iramaín *et al.*, (2016), en Asunción (Paraguay) con similar respuesta, y confirmamos los hallazgos del presente estudio.

Saturación de O₂ pos nebulización en niños con bronquiolitis aguda

En los lactantes hospitalizados con hipoxemia, se obtuvo la saturación de O₂ de cada paciente, se muestra en los 2 grupos, Grupo I que recibió salbutamol en nebulización y grupo II SSH al 3 % en nebulización (Tabla 4).

Tabla 4. Saturación de O₂ pos nebulización en niños con bronquiolitis aguda Puno 2019.

Saturación de O ₂ (%)	Grupo I neb. Salbutamol	Grupo II neb. S.S.H. al 3 %
89	2	1
90	6	0
91	3	5
92	6	3
93	2	5
94	2	4
95	0	1
96	0	2
Total	21	21

Con los valores de saturación de O₂ pos-nebulización con salbutamol y solución salina hipertónica al 3 % en niños con diagnóstico de BA (tabla 4), los valores se encontraron entre 89% y 96%.

El grupo I presentó saturación de O₂ de 89-92% en 16 pacientes (76,2%) mientras que el grupo II obtuvo en 12 pacientes (57,2%) la saturación de 93 - 96%.

El promedio de saturación de O₂ posnebulización en el grupo con SSH al 3% alcanzó 92,7% mayor que en grupo que recibió nebulización con salbutamol tuvo el 91,2%.

En la prueba de hipótesis de saturación de O₂ se obtuvo, p-value 0,016 menor que el nivel de significancia de 0,05, se rechaza H₀, lo que implica que los promedios son diferentes, por lo tanto el grupo que recibió SSH, tiene mayor promedio de saturación de O₂ que el promedio del grupo que recibió salbutamol, representa mejor respuesta y eficacia con la administración de SSH al 3%, similar hallazgo reportado por (Florin *et al.*, 2014; Baron & El-Chaar, 2016 & Franklin *et al.*, 2018).

Requerimiento de O₂ pos nebulización en niños con bronquiolitis aguda

La hipoxemia en los lactantes con bronquiolitis aguda severa y hospitalizados requiere para la mejoría la administración de O₂, se obtuvo el requerimiento expresado en la administración de O₂ en L/min posterior a la nebulización en los grupos I y II, que recibieron salbutamol y SSH al 3% (Tabla 5).

Tabla 5. Requerimiento de O₂ pos nebulización en niños con bronquiolitis aguda, Puno 2019.

Requerimiento de O₂ (L/min)	Gr. I neb.salbutamol	Gr. II neb.S.S.hipertónica
2	0	7
3	0	2
4	2	10
5	19	2
Total	21	21

Se muestra en la tabla 5, los valores de requerimiento de O₂ posnebulización que varió con salbutamol entre 4 y 5 L/min. y con SSH entre 2 y 5 L/min., obteniendo en el grupo I 19 pacientes (90%) con 5 L/min mientras que en el grupo II sólo 2 pacientes (9,5%) con este requerimiento.

En la prueba de hipótesis se obtuvo p-value 0,0000 menor que el nivel de significancia de 0,05; se rechaza H₀, con diferencia de promedios, lo que implica que el grupo II que recibió SSH, tiene menor promedio de requerimiento de O₂ que el grupo I que recibió salbutamol, con evidente mejoría clínica.

El menor requerimiento de O₂, similarmente encontrado por (Zamari *et al.*, 2015; Baron & El-Chaar 2016; Zhang *et al.*, 2015 & Jaquet-Pilloud *et al.*, 2019).

Estancia hospitalaria en niños con bronquiolitis aguda

Una evidencia de mejoría en el manejo clínico de los pacientes con BA hospitalizados, estuvo dado por la estancia hospitalaria, medido por el número de días en hospitalización hasta obtener el alta médica (Tabla 6).

Tabla 6. Estancia hospitalaria en niños con bronquiolitis aguda Puno 2019.

Estancia hosp. (No. Días)	Gr.I nebuliz. salbutamol	Gr.nebuliz. S.S.H. al 3 %
4	0	1
5	0	16
6	12	4
7	6	0
8	3	0
Total	21	21

La estancia hospitalaria se muestra en la tabla 6, los lactantes con BA del grupo I estuvieron de 6 a 8 días y los del grupo II con SSH al 3% estuvieron de 4 a 6 días.

El promedio de estancia hospitalaria por BA en el grupo I de lactantes que recibieron con salbutamol fue de 6.5 días y de 5.1 días en el grupo II de lactantes que recibió SSH al 3%, la permanencia más prolongada se explicaría por menor respuesta al efecto del salbutamol nebulizado y oxigenoterapia recibida en el grupo I que en grupo II que recibió SSH al 3% y oxígeno.

En la prueba de hipótesis por BA se obtuvo, p_value de 0,000 menor que el nivel de significancia de 0,05, lo que implica que el grupo que recibió Salbutamol y el grupo que recibió SSH tienen promedios diferentes estadísticamente. Esto implica que el grupo de lactantes con salbutamol tuvieron una permanencia hospitalaria mayor que el grupo que recibió SSH al 3%, mostrando una menor eficacia por el tratamiento.

Estudio pionero en BA de lactantes hospitalizados por Tal et al. (2006) sobre la utilización de la SSH al 3% y epinefrina nebulizados en lactantes con BA en Tel Aviv (Israel), concluyeron que la SSH al 3% acorta la permanencia hospitalaria y el tratamiento tiene un excelente perfil de seguridad y efectividad. Hallazgo similar al encontrado en el presente estudio han sido reportados por (Al-Ansari et al., 2010; Malik et al., 2015; Grewal & Goldmann 2015; Zhang et al., 2015 & Angoulvant et al., 2017).

CONCLUSIONES

El score de severidad de Wood Downes Ferrés de bronquiolitis aguda en ambos grupos fue similar y permitió la comparación en el tratamiento.

La solución salina hipertónica al 3% nebulizada es de mayor eficacia que salbutamol nebulizado lactantes con BA. Los lactantes que recibieron SSH al 3% tuvieron menor requerimiento de oxígeno y estancia hospitalaria, y mayor saturación de oxígeno posnebulización.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan Reynaldo Paredes Quispe, por su orientación y apoyo profesional en el manejo estadístico. A todos los médicos, residentes de pediatría, enfermeras y personal técnico, a los familiares por haber contribuido a la realización de la investigación.

LITERATURA CITADA

- Al-Ansari, K., Sakran, M., Davidson, B. L., El Sayyed, R., Mahjoub, H., & Ibrahim, K. (2010). Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.074>
- Angoulvant, F., Bellêtre, X., Milcent, K., Teglas, J. P., Claudet, I., Le Guen, C. G., ... Gajdos, V. (2017). Effect of nebulized hypertonic saline treatment in emergency departments on the hospitalization rate for acute bronchiolitis: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, 171(8). <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1333>
- Baron, J., & El-Chaar, G. (2016). Hypertonic saline for the treatment of bronchiolitis in infants and young children: A critical review of the literature. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 21(1). <https://doi.org/10.5863/1551-6776-21.1.7>

-
- Baron, J., & El-Chaar, G. (2016). Hypertonic saline for the treatment of bronchiolitis in infants and young children: A critical review of the Literature. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 21(1). <https://doi.org/10.5863/1551-6776-21.1.7>
- Bashir, T. (2018). Comparative study of 3% hypertonic saline nebulisation versus 0.9 % normal saline nebulisation for treating acute bronchiolitis. *J Clin Diag Res* 12(6). DOI: 10.7860/JCDR/2018/34766.11594
- Bernztein, R., Drake, I., & Elordi, S. (2008). Variabilidad en el manejo de la bronquiolitis en el primer nivel de atención público de la Argentina. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 106(3), 205–211.
- Bernztein, R. (2012). Uso inapropiado de antibióticos en pediatría. *Archivos Argentinos de Pediatría*. <https://doi.org/10.5546/aap.2012.101>
- Cansino C. Shekelle (2014) .Diagnóstico y Tratamiento de bronquiolitis aguda En niñas/niños y en el Primer Nivel de Atención. Cenetec(Mex) <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-032-08/ER.pdf>
- Chen Y, Lee W, Wang C, Chou H. Nebulized hypertonic saline treatment reduces both rate and duration of hospitalization for acute bronchiolitis in infants: an updated meta-analysis. *Pediatr Neonatol*. 2014 Dec; 55(6):431-8. doi:10.1016/j.pedneo.2013.09.013. Epub 2014 Jan 21
- Diez, J. (2006). Incidencia y costes de la hospitalización por bronquiolitis y de las infecciones respiratorias agudas. *Anales de pediatría*, 301-409. <https://doi.org/10.5546/aap.2012.101>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2018). Antimicrobial consumption Annual Epidemiological Report for 2017. In European Centre for Disease Prevention and Control.
- Essouri, S., Baudin, F., Chevret, L., Vincent, M., Emeriaud, G., & Jouvet, P. (2017). Variability of care in infants with severe bronchiolitis: Less-Invasive respiratory management leads to similar outcomes. *Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.033>
- Franklin, D., Babl, F. E., Schlapbach, L. J., Oakley, E., Craig, S., Neutze, J., ... Schibler, A. (2018). A randomized trial of high-flow oxygen therapy in infants with bronchiolitis. *N Eng J Med* 378(12). <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714855>
- Ferrer, M., Álvarez M., Delgado A., Álvarez L., Tosca L. (2019). Tratamiento hospitalario de la bronquiolitis moderada-grave: ¿suero salino hipertónico o fisiológico? Análisis de factores de riesgo asociados al reingreso. *Rev Pediatr Aten Primaria* vol.21 no.82 Madrid abr. /jun. 2019 Epub 14-Oct-2019.
- Florin, Todd Shaw, Kittick, Yakscoe, & Zorc (2014) Nebulized Hypertonic Saline for Bronchiolitis in the emergency department a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014; 168(7):664-670.
- Foro de las Sociedades Respiratorias Internacionales. (2017). El impacto mundial de la Enfermedad Respiratoria. In Asociación Latinoamericana de Tórax, en nombre del Foro de las Sociedades Respiratorias Internacionales (FIRS). <https://doi.org/10.1016/j.expthermflusci.2015.12.005>
- Fuentes S.C., Guillermo Cornejo C., y Raúl Bustos B. (2016). Actualización en el tratamiento de bronquiolitis aguda: menos es más update in the treatment of acute bronchiolitis: *Less Is More. Neumol Pediatr* 2016; 11 (2): 65 – 70.
- García García, L., Korta Murua, J., y Callejón Callejón, A. (2017). Bronquiolitis aguda viral. *Asociación Española de Pediatría*. https://doi.org/https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/06_bronquiolitis_aguda_vi

- Grewal,S. y Goldman,R. (2015).Hypertonic saline for bronchiolitis in infants. *Canadian Family Physician* Vol 61(6).
- Iramain A., Coronel, L., Norma Bogado, Rocio Morinigo, Jesús Lopez (2016). Tratamiento con solución salina hipertónica en lactantes hospitalizados con bronquiolitis aguda. *J. Pediatr.Asunción* vol.43 no.1, .45-51.
- Jaquet-Pilloud, R., Verga, M. E., Russo, M., Gehri, M., & Pauchard, J. Y. (2019). Nebulised hypertonic saline in moderate-to-severe bronchiolitis: A randomised clinical trial. *Archives of Disease in Childhood*. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317160>
- Luo,Z., Fu,Z., Liu,E.,Xu,X.,Fu,X.,Peng,D.,Liu,Y.,Li,S.,Zeng,F.yYang,X.Nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized, children with moderate to severe viral bronchiolitis.*Clin Microbiol Infect* 2011 Dec;17(12):1829-33. doi: 10.1111/j.1469-691.2010.03304.x.Epub 2010 Jul 15
- Muenchhoff, M., y Goulder, P. J. R. (2014). Sex differences in pediatric infectious diseases. *Journal of Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu232>
- Malik, G., Singh, A., Singh, K., Pannu, M. S., Singh, P., Banga, S., & Jain, R. (2015). A Comparative Study to Assess the Effects of Nebulised 3% Hypertonic Saline, 0.9% Normal Saline and Salbutamol in Management of Acute Bronchiolitis Among Indian Children. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences-Jemds*. <https://doi.org/10.14260/jemds/2015/527>
- Petrarca Laura, Jacinto Tiago, Nenna Raffaella. The treatment of acute bronchiolitis: past, present and future. *Breathe* 2017; 13: e24–e26.
- Ralston, S. L., Lieerthal, A. S., Meissner, H. C., Alverson, B. K., Baley, J. E., Gadomski, A. M., ... Hernandez-Cancio, S. (2014). Clinical practice guideline: The diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*, 134(5), e1474–e1502. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2742>
- Ramos, J. (2014). Validación de una escala clínica de severidad de la bronquiolitis aguda. *Anales de Pediatría*, 1-66.
- Rivas-Jueas, C., Rius Peris, J. M., García, A. L., Madramany, A. A., Peris, M. G., Álvarez, L. V., & Primo, J. (2018). A comparison of two clinical scores for bronchiolitis. A multicentre and prospective study conducted in hospitalised infants. *Allergologia et Immunopathologia*. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2017.01.012>
- Samiuc (2018). Escala de Wood-Downes-Ferrés (bronquiolitis)Sociedad andaluza de medicina intensiva y unidades coronarias. <http://www.samiuc.es/escala-de-wood-downes-ferres-bronquiolitis/>
- Sepeap (2012).Bronquitis y bronquiolitis.Programa de formación continuada en pediatría extrahospitalaria. Vol xvi (1)
- Simó, M., Claret,G., Luaces, C., Estrada, M.y Pou, J.Guía de práctica clinica sobre la bronquiolitis aguda: recomendaciones para la práctica clínica.*An Pediatr (Barc)*. 2010; 73 (4):208.e1-e10.
- Tal, Guy, Cesar, Karine, Oron, Anat, Houri, Sion, Ballin, Ami & Mandelberg, Avigdor (2006). Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *Israel Medical Association Journal* 2006; 8:169–173

-
- Wang, Z., Li, X., Sun, A., & Fu, X. (2019). Efficacy of 3% hypertonic saline in bronchiolitis: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7684>
- Zamani, M. A., Movahhedi, M., Nourbakhsh, S. M. K., Ganji, F., Rafieian-Kopaei, M., Mobasheri, M., Hafshejani, Z. K. (2015). Therapeutic effects of Ventolin versus hypertonic saline 3% for acute bronchiolitis in children. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*.
- Zhang, L., Mendoza-Sassi, R. A., Klassen, T. P., & Wainwright, C. (2015). Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics*, 136(4). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1914>