



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

e Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (IV): tratamiento de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica ☆

J. González de Dios^{a,*}, C. Ochoa Sangrador^b y Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADO (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación) †

^aServicio de Pediatría, Departamento de Pediatría, Hospital de Torrevieja, Universidad Miguel Hernández, Alicante, España

^bServicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España

Recibido el 11 de diciembre de 2009; aceptado el 14 de diciembre de 2009

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Bronquiolitis/
tratamiento;
Revisión sistemática;
Conferencia de
consenso;
Pediatría

Resumen

Presentamos una revisión de la evidencia sobre el tratamiento de la bronquiolitis aguda. Hay pruebas suficientes de la falta de eficacia de la mayoría de las intervenciones evaluadas en la bronquiolitis. Aparte de la oxigenoterapia, la fluidoterapia intravenosa, la aspiración de secreciones y la ventilación mecánica, pocas opciones de tratamiento son beneficiosas. Existen dudas sobre la eficacia de broncodilatadores inhalados (salbutamol o adrenalina), con o sin suero salino hipertónico, lo que sugiere que debe hacerse un uso selectivo de los mismos como ensayos terapéuticos en bronquiolitis moderada-graves. En casos con fracaso respiratorio parecen útiles el heliox y las técnicas de ventilación no invasiva, en pacientes con apneas las metilxantinas y en pacientes graves intubados el surfactante y la ribavirina inhalados. La evidencia disponible es contraria al uso del salbutamol vía oral, la adrenalina vía subcutánea, los fármacos anticolinérgicos, los corticoides inhalados o sistémicos, los antibióticos, la inmunoglobulina intravenosa o en aerosol, la fisioterapia respiratoria y otros (óxido nítrico, desoxirribonucleasa humana recombinante, interferón recombinante, furosemida nebulizada, etc).

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

☆ AVALADO por la Asociación Española de Pediatría (AEP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap), Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria (SEPEAP), Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP), Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP), Sociedad Española de Cuidados Pediátricos (SECIP), Sociedad Española de Neonatología (SEN) y Sociedad Española de Cardiología Pediátrica (SECPC).

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javier.gonzalezdedios@gmail.com (J. González de Dios).

† Miembros de Grupo Revisor especificados en anexo 1 antes de la bibliografía.

KEYWORDS

Viral bronchiolitis/
treatment;
Systematic review;
Consensus
conference;
Paediatrics

**Consensus conference on acute bronchiolitis (IV): Treatment of acute bronchiolitis.
Review of scientific evidence**
Abstract

A review of the evidence on treatment of acute bronchiolitis is presented. There is sufficient evidence on the lack of effectiveness of most interventions tested in bronchiolitis. Apart from oxygen therapy, fluid therapy, aspiration of secretions and ventilation support, few treatment options will be beneficial. There are doubts about the efficacy of inhaled bronchodilators (salbutamol or adrenaline), with or without hypertonic saline solution, suggesting that these options should be selectively used as therapeutic trials in moderate-severe bronchiolitis. Heliox and non-invasive ventilation techniques, methylxanthine could be used in cases with respiratory failure, in patients with apnea, and surfactant and inhaled ribavirin in intubated critically ill patients. The available evidence does not recommend the use of oral salbutamol, subcutaneous adrenaline, anticholinergic drugs, inhaled or systemic corticosteroids, antibiotics, aerosolized or intravenous immunoglobulin, respiratory physiotherapy and others (nitric oxide, recombinant human deoxyribonuclease, recombinant interferon, nebulised furosemide and so on).

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Presentamos una revisión de la evidencia sobre tratamiento de la bronquiolitis aguda. Esta revisión forma parte de la documentación elaborada para la «Conferencia de Consenso sobre Bronquiolitis Aguda», en el que se sustenta el estudio de idoneidad del proyecto titulado «Variabilidad e idoneidad del manejo diagnóstico y terapéutico de la bronquiolitis aguda» (estudio «aBREVIADo»: BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación). La metodología de la revisión ha sido publicada en un artículo previo de esta serie¹.

Introducción

La literatura publicada en relación con el tratamiento de la bronquiolitis aguda (BA) es muy abundante, con múltiples ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en las distintas intervenciones analizadas. La síntesis de la información de estos ECA es también sólida, fundamentada en guías de práctica clínica (GPC) y revisiones sistemáticas (RS) con o sin metanálisis (MA)

Destacamos 3 GPC sobre BA, actuales y con rigurosa metodología: la de American Academy of Pediatrics (AAP)², la de Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)³ y la del Cincinnati Children's Hospital Medical Center (CCHMC)⁴. El repertorio de GPC National Guideline Clearinghouse acaba de publicar la síntesis comparativa de estas 3 GPC que abordan un mismo problema de salud⁵. Las GPC clasifican como alta la fuerza de las recomendaciones de muchas intervenciones, dado que están basadas en RS de la Colaboración Cochrane. Se reconocen al menos las siguientes revisiones de la Cochrane sobre intervenciones en BA: adrenalina⁶, antibióticos⁷, beta-2-adrenérgicos^{8,9}, bromuro de ipratropio^{10,11}, corticoides¹²⁻¹⁵, fisioterapia^{16,17}, inmunoglobulinas¹⁸⁻²⁰, ribavirina^{21,22}, suero salino (SS) hipertónico²³ y surfactante²⁴. Las GPC se deben actualizar y contextualizar, pues no siempre reflejan la práctica clínica habitual para todos los países.

Otras RS no publicadas en la Colaboración Cochrane, pero de interés, han abordado el tratamiento con beta-2-adrenérgicos²⁵, corticoides²⁶, ribavirina²⁷ o bien revisiones generales²⁸. Son muy comunes también las revisiones de autor sobre este tema publicadas en los últimos años en revistas de prestigio: *Pediatr Infect Dis J*²⁹, *Med J Aust*³⁰, *Lancet*³¹, *Arch Dis Child*³² o *Pediatr Clin N Am*³³, entre otras, así como artículos de debate^{34,35} y múltiples cartas al editor. También merece una mención especial la profundidad del informe de la Agency of Healthcare Research and Quality³⁶.

En España la literatura al respecto también es recurrente. Destacamos la publicación en *Anales Españoles de Pediatría* de 2 artículos de revisión sobre BA fundamentados en los principios de la medicina basada en pruebas y una editorial³⁷⁻³⁹, de indudable interés. En dicha editorial ya se concluía que sería muy útil elaborar y consensuar en nuestro país recomendaciones sobre tratamiento basadas en la mayor evidencia disponible, con el objetivo de poder trabajar con el máximo rigor científico, adecuar nuestra actuación clínica a la gravedad de la BA y disminuir nuestra variabilidad asistencial (especialmente la innecesaria). En aquel momento se abogaba por un modelo de conferencia de consenso para elaborar protocolos y/o vías clínicas de calidad en nuestro trabajo diario (en atención primaria, urgencias y hospitalización)³⁷. Es bien conocido que uno de los problemas que desde el punto de vista práctico tiene el pediatra es que no existe acuerdo global acerca del correcto tratamiento farmacológico de la BA.

La cuestión está en definir el medicamento correcto para el paciente adecuado en la dosis apropiada y en el tiempo oportuno³⁵. La existencia de múltiples ECA en los últimos 25 años sobre las potenciales intervenciones farmacológicas en la BA (principalmente broncodilatadores, antiinflamatorios y antivíricos) y el escaso avance en el manejo de los infrecuentes casos de BA moderada-grave llegan a plantear incluso la duda de si es necesario continuar algunas líneas de investigación⁴⁰. El mayor avance en el desarrollo farmacológico de la BA en los últimos años se debe al campo de la

prevención (desarrollo de anticuerpos monoclonales como inmunoprofilaxis), mientras que en el tratamiento son menos las novedades (heliox, SS hipertónico, etc).

Para analizar las intervenciones terapéuticas en el tratamiento de la BA nos basamos en los estudios con diseño de ECA, tras cuyo análisis global encontramos 2 limitaciones importantes:

a) Existe una gran variabilidad entre los diferentes ECA en relación con los componentes de la pregunta clínica (PECOT):

- Pacientes (P): edad de los pacientes (<24 meses o <12 meses en la mayoría de los estudios), etiología vírica (solo por virus respiratorio sincitial [VRS] o mixtos), episodios de hiperreactividad bronquial (considerar exclusivamente primer episodio o también episodios recurrentes de sibilancias, lo que puede confundir con pacientes con asma), lugar de estudio (hospitalizados principalmente, pero también atendidos en urgencias, atención primaria y en cuidados intensivos). La utilización de distintos criterios clínicos para definir la BA hace difícil establecer comparaciones entre los diferentes estudios publicados, en particular en lo relacionado con la respuesta al tratamiento según los diagnósticos (bronquiolitis o asma del lactante) y con los efectos a largo plazo. La falta de precisión para el término «sibilancia» añade dificultades en esta área, no siendo fácil distinguir en un lactante sibilante la diferencia entre asma, bronquitis sibilante y bronquiolitis. La correcta identificación permitiría el correcto manejo clínico. Un tema crucial es cómo definir la BA. Se reconocen 2 grupos principales de «bronquiolitis»^{34,41}:

- 1) «UK bronchiolitis»: predomina el edema y las secreciones en vía aérea, con auscultación de crepitantes como signo guía y en lactantes <12 meses (es la definición que se sigue principalmente en Reino Unido, Oceanía y en parte de Europa).
- 2) «USA bronchiolitis»: predomina el broncoespasmo, con auscultación de sibilancias como signo guía y en lactantes <24 meses (es la definición que se sigue principalmente en Norteamérica y en parte de Europa).

El intentar distinguir en las infecciones por VRS entre bronquiolitis (predominio de crepitantes) y bronquitis sibilante (predominio de sibilancias) implica reconocer diferencias en el proceso inflamatorio y, por tanto, en el efecto terapéutico y el seguimiento a largo plazo. En los primeros 3 años de vida no es fácil diferenciar si las sibilancias inducidas por virus son consecuencia de una enfermedad reactiva de las vías aéreas postbronquiolitis o la primera manifestación de asma del lactante. Según esto, la utilización de broncodilatadores o corticoides no tendrá efecto en el caso de la definición de «UK bronchiolitis» (edema y secreción como factores fisiopatológicos principales), pero si quizá en un 20–30% en el caso de utilizar la definición de «USA bronchiolitis», pues es el porcentaje que puede manifestar evolutivamente asma y beneficiarse de un tratamiento apropiado para esta entidad (broncoespasmo e inflamación

como factores fisiopatológicos principales). El problema es reconocer correctamente cada tipo diferente de fenotipo de lactante sibilante.

- Intervención o exposición (E): diferentes vías de administración de algunos fármacos (nebulizado, oral, parenteral), diferentes dosis (muy variables en ocasiones entre estudios) con distintos intervalos y tiempo de duración.
- Comparación (C): en su mayoría frente a placebo, pero también frente a otras intervenciones terapéuticas.
- Medidas de efecto (*outcome*) principales (O): muy variables. Se pueden clasificar en 2 grandes grupos: medidas clínicas (escalas de puntuación clínica, saturación de oxígeno (SatO₂), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), etc.) y de gestión clínica (necesidad y días de ingreso en hospital, necesidad y días de soporte respiratorio, reingresos, uso adicional medicación, etc). Excepcionalmente otras medidas: destacar los episodios de hiperreactividad bronquial y la función pulmonar. Cabe considerar la falta de métodos estandarizados y uniformes para la evaluación del resultado (momento de la evaluación, escalas de puntuación clínica) entre los ECA. Hay múltiples escalas de puntuación clínica, como un instrumento relativamente objetivo de evaluar la gravedad de la BA, si bien hay 2 más utilizadas en los ECA sobre BA: el Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI), que puntúa de 0 a 17⁴² y el descrito por Wang, que puntúa de 0–12⁴³. Otro factor que afecta el grado de respuesta obtenida es el tiempo transcurrido entre la aplicación del tratamiento y la determinación de la respuesta clínica o la realización de pruebas de función pulmonar. Es necesario validar una medida de resultado que refleje el estado pulmonar independientemente del nivel de alerta del participante y definir la mínima diferencia clínicamente importante de este resultado. Hay una falta de consistencia al determinar los resultados relevantes para evaluar la efectividad de las intervenciones y éstos pueden no ser clínicamente significativos. Por ejemplo, se han utilizado diferencias entre un 2–4% en la SatO₂ como medida de resultado primaria, aunque la importancia clínica de este resultado es más que cuestionable. Las medidas como la necesidad de ingreso y la duración de la hospitalización, a pesar de ser importantes desde un punto de vista de utilización de los servicios sanitarios, pueden no ser adecuadamente sensibles para medir la mejoría que puede ofrecer el tratamiento⁴⁴. Asimismo, los resultados de las pruebas de función pulmonar deben estandarizarse para que puedan ser sometidos a metanálisis. Para las variables continuas (ej. puntuación clínica promedio, SatO₂, duración de hospitalización) se determinó el efecto del tratamiento comparado con el grupo control (GC) por la estimación no sesgada del tamaño del efecto; se convirtieron las puntuaciones clínicas promedio a la diferencia media estandarizada (DME), debido a que se han utilizado diferentes escalas clínicas en los ECA. Para la puntuación clínica promedio, un tamaño del efecto <0 (es decir, reducción de las puntuaciones de gravedad) indica un beneficio y >0 (es decir, incremento de las puntuaciones de gravedad) indica que el tratamiento es perjudicial. Para las variables dicotómicas

(ej. mejoría en la puntuación clínica, ingreso en el hospital) se determinó el efecto del tratamiento comparado con el GC a través de la odds ratio (OR). Una OR <1 indica que el tratamiento es beneficioso, mientras OR >1 que es perjudicial.

- Tiempo (T): mayoritariamente a corto plazo, con medidas de efecto valoradas durante el ingreso (en muchas ocasiones durante minutos u horas); excepcionalmente seguimiento durante semanas, meses o años (principalmente en estudios con corticoides, en donde se asocia el valor preventivo —y no solo terapéutico— de la intervención).

Toda esta amplia variabilidad en cada uno de los componentes del acrónimo PECOT dificulta la comparación entre diferentes estudios, limitando la posibilidad y fiabilidad de las RS con MA. En las conclusiones para la investigación de las RS de la Colaboración Cochrane sobre intervenciones terapéuticas en BA se puede extraer información relevante de cómo mejorar la calidad de los futuros ECA.

- b) La mayoría de los ECA presentan una calidad metodológica limitada. En los criterios de calidad *ad-hoc* creados para la valoración de los ECA detectamos que las limitaciones principales de los diferentes ECA proceden de los apartados método de aleatorización (siendo excepcional que se pueda confirmar que sigue una secuencia oculta) y estudio estadístico (no se realiza siempre un análisis por intención de tratar ni un control de covariables no equilibradas con la aleatorización). En la mayoría de los ECA no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en sus resultados debido a su pequeño tamaño muestral (es habitual la ausencia de consideraciones sobre el tamaño de la muestra) y, por lo tanto, escasa potencia. Además, cuando los ECA de pequeño tamaño obtienen diferencias estadísticamente significativas, suelen tener una precisión muy limitada (intervalos de confianza muy amplios). Por ejemplo, para encontrar diferencias mayores al 20% entre la eficacia de 2 tratamientos utilizados en la BA (importancia clínica asumida) se necesita un tamaño muestral entre 120–200 casos (60–100 casos en cada grupo) (considerando $n_1 = n_2$, con un error alfa = 0,05, error beta = 0,10, potencia = 90%)³⁷. El amplio margen en el tamaño de la muestra depende de la variable resultado que analicemos (puntuación clínica, SatO₂, FR, FC, etc.). Un apartado esencial también es elegir medidas principales (*end points*) adecuadas.

Los objetivos del tratamiento de la BA son⁴¹: disminuir la morbi-mortalidad, disminuir los costes sociales y económicos (reducir los ingresos hospitalarios y días de hospitalización) y disminuir las secuelas a largo plazo (patología respiratoria recurrente y, quizás, asma).

A continuación expondremos la síntesis de la evidencia para cada intervención terapéutica en BA.

Tratamiento de soporte

Las medidas generales utilizadas en el tratamiento de la BA son:

1. Mantenimiento de una adecuada hidratación y nutrición: fraccionar tomas e ingesta de líquidos; si es posible por

vía oral/enteral o en su defecto por vía parenteral. Se ha estudiado la cuestión de si la hidratación por vía enteral es tan segura como la vía parenteral⁴⁵, dado que la vía enteral puede presentar el teórico riesgo de aumentar la resistencia de las vías aéreas. No se puede obtener una adecuada respuesta, dado que toda la información al respecto procede de 2 estudios de cohortes^{46,47}. En el compendio resumen de National Guideline Clearinghouse sobre BA⁵, las 3 GPC recomiendan la fluidoterapia intravenosa cuando no es posible un adecuado aporte oral: la AAP² lo considera en las situaciones con FR >60–70 respiraciones por minuto, con abundantes secreciones nasales y aleteo/retracción costal, que pudiera favorecer la aspiración de alimentos en caso de alimentación enteral; SIGN recomienda la posibilidad de alimentación nasogástrica³. En la fluidoterapia parece existir un balance positivo entre los beneficios (prevenir la deshidratación) y los riesgos (sobrehidratación, especialmente si se desarrolla una SIADH)².

2. Asegurar la oxigenación: administrar oxígeno suplementario en los pacientes hipóxicos (SatO₂ <92%), si bien no existe consenso sobre el punto de corte crítico, que en algunos estudios es menor (<90%) o mayor (<94%). En el compendio resumen de National Guideline Clearinghouse sobre BA⁵, las 3 GPC recomiendan la oxigenoterapia cuando la SatO₂ cae por debajo de un umbral, con pequeñas diferencias: <90% (AAP)², <91% (CCHMC)⁴, o ≤92% (SIGN)³. También existen pequeñas diferencias respecto cuándo se debe retirar el suplemento de oxígeno: si SatO₂ >90% con mínima dificultad respiratoria y adecuada ingesta oral (AAP)² o si SatO₂ >94% (CCHMC)⁴. A medida que el curso clínico mejora no se considera necesario la monitorización continua de la SatO₂^{2,4}.
3. Desobstrucción nasal: lavados nasales con suero fisiológico (con o sin pequeña aspiración de secreciones). La aspiración nasal es un procedimiento considerado apropiado en las 3 GPC⁵, con la expresa indicación en la guía de CCHMC de que esta aspiración se realice (si indicado clínicamente) antes de la alimentación y antes de los tratamientos nebulizados⁴.
4. Posición en decúbito supino con una inclinación de 30°, ligera hiperextensión y lateralización de la cabeza. No existen estudios experimentales que apoyen esta afirmación.
5. Evitar factores que empeoran la sintomatología del paciente: inhalación pasiva de tabaco y otros irritantes bronquiales.

Estas medidas, junto con una monitorización adecuada, constituyen el tratamiento de soporte de uso generalizado y uniformemente aceptado. Las pruebas científicas sobre las que se apoya esta terapia son escasas. Y la mayoría constituyen extrapolaciones derivadas de la práctica clínica habitual y datos obtenidos en otros procesos respiratorios (no exclusivamente BA), perpetuadas en sucesivas revisiones y consensos de expertos⁴⁸. Es evidente que la imposibilidad ética de realizar ECA sobre estas medidas terapéuticas (no ofrecer oxigenoterapia a un GC, por ejemplo), mantiene en el rango de consenso la adopción de las mismas.

Broncodilatadores

Beta-2-agonistas (salbutamol)

Se ha postulado que el efecto broncodilatador de los beta-2-agonistas podría ser beneficioso en el tratamiento sintomático de la BA y, de hecho, se utilizan de forma muy habitual en esta entidad. Es probable que su uso generalizado en la BA se deba a la semejanza de los síntomas y signos entre BA y asma. Sin embargo, la fisiopatología de la BA consiste principalmente en la inflamación de los bronquiolos terminales y alvéolos con edema de las vías respiratorias y mucosidad, lo que conlleva obstrucción de las vías respiratorias. Los mediadores de broncoespasmo se han demostrado presentes en cantidades diferentes en niños con BA, por lo que no todos tienen la misma probabilidad de presentar propensión a padecer broncoespasmos e hiperreactividad bronquial.

En el caso del salbutamol hay que analizar las 2 vías habituales de aplicación en la BA: nebulizada (preferente) y oral (excepcional). En la [tabla 1](#) se exponen los resultados de todos los ECA sobre salbutamol en el tratamiento de la BA.

Salbutamol nebulizado

Volumen de la evidencia: existen 16 ECA con calidad media-baja (solo 4 estudios presentaron una calidad $\geq 4/5$)⁴⁹⁻⁵² y publicados entre 1990 y 2008.

Pacientes: el tamaño muestral de los trabajos es pequeño (grupo de intervención [GI] entre 11-52 y GC entre 8-42 pacientes); un ECA con diseño cruzado con 11 pacientes⁵¹. Edad <24 meses en todos los casos (en 3 ECA no se define edad de pacientes); 4 ECA con intervalo inferior: uno en <18 meses⁵³, uno en <15 meses⁵⁴, uno en <12 meses⁵⁰ y uno en <6 meses⁵⁵. Doce estudios especifican primer episodio de BA. Dos estudios consideran infecciones exclusivas por VRS. Ocho ECA en niños hospitalizados^{50,55-61}, 5 en urgencias^{49,52,62-64}, uno en UCI⁵¹ y 2 en urgencias y atención primaria^{53,54}.

Intervención: salbutamol nebulizado con diferentes dosis e intervalos: de 0,15 mg/kg/dosis (dosis preferente en los estudios) a dosis totales de 2,5 mg. Generalmente se aplican de 1-3 dosis en los estudios y con intervalos variables (30 min, 1, 2, 3, 4 o 6 h). La duración del tratamiento se limitó al momento de ingreso.

Comparación: se compara en 15 estudios con placebo (suero fisiológico, asociando bromuro de ipratropio en 3 de ellos)^{49,50,52-64}, en uno con bromuro de ipratropio⁵⁸ y en uno con salbutamol en dispositivo inhalador⁵¹.

Medidas principales: las medidas principales de efecto son muy variables. Principalmente diferencias en la puntuación clínica, SatO₂ e ingreso. Se han utilizado muy variadas escalas de puntuación clínica, siendo pocos los que utilizaron las parcialmente validadas (RDAI o RACS). Las puntuaciones clínicas se informaron de 2 maneras: mejoría en la puntuación clínica (variable dicotómica) o puntuación clínica promedio (variable continua).

Tiempo: seguimiento a corto plazo, durante el ingreso (generalmente se miden diferencias entre las dosis de aplicación del salbutamol).

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: once ECA no encuentran diferencias. Dos ECA encuentran diferencias significativas a favor del GI^{49,50}, en relación con diferencias en la puntuación de síntomas, sin relevancia clínica. Un ECA encuentra diferencias significativas en contra del GI⁵⁶ con empeoramiento de la SatO₂, pero también sin relevancia. Dos ECA encuentran diferencias significativas con datos discordantes^{63,64}, con leves mejorías clínicas en el GI, pero con incremento en el porcentaje de ingresos. En general, las diferencias son clínica y estadísticamente muy poco importantes y contradictorias.

Existen 2 RS (con MA) fundamentales sobre los broncodilatadores en el tratamiento de la BA: la inicialmente publicada en *Pediatrics* en 1997 por Flores y Horwitz²⁵ y la recientemente publicada en *Colaboración Cochrane* en 2006 por Gadomski et al⁸ (actualización de una previa publicada por Kellner en el año 2000⁹).

El estudio de Flores y Horwitz²⁵ incluye un total de 8 ECA en los que se compara únicamente beta-2-agonistas (salbutamol) con placebo en lactantes con BA (5 ECA en pacientes ambulatorios con 251 pacientes y 3 ECA en pacientes ingresados con 82 pacientes). No se combinaron los resultados de los ECA en pacientes hospitalizados debido a la heterogeneidad existente en criterios de selección, características de los pacientes, modo de administrar la intervención y variables de resultado medidas. En los ECA de pacientes ambulatorios solo se detecta una mejoría mínima en la SatO₂ (diferencia de medias ponderada [DMP]=1,2; IC del 95%: 0,8-1,6) y en la FC (DMP = 1,4; IC del 95%: 0,8-2), sin cambios en la FR y la tasa y duración de la hospitalización. Este efecto a corto plazo con pequeña mejoría en la SatO₂ y leve incremento en la FC, aunque presentan diferencias significativas, tiene un interés clínico marginal.

El estudio de Gadomski et al⁸ incluye un total de 22 ECA en el que se compara cualquier tipo de broncodilatador (beta-2-agonistas, agentes adrenérgicos y anticolinérgicos, y por cualquier vía de administración) con placebo en lactantes con BA: salbutamol nebulizado en 17 ECA, salbutamol oral en 4, bromuro de ipratropio en 8, metaproterenol en uno y fenoterol en uno (hay más intervenciones que ECA, debido a que en varios estudios se compara más de un fármaco y/o varias vías de administración). Existe evidencia de efecto estadísticamente significativo (pero de muy escasa importancia clínica) de los broncodilatadores para mejorar en las BA en régimen ambulatorio la puntuación de síntomas (DME = -0,68; IC del 95%: -0,87 - -0,49) y la SatO₂ (DMP = -0,84; IC del 95%: -1,59 - -0,10), siendo menor en BA hospitalizadas. Estos resultados, sin embargo, no se tradujeron en una disminución del porcentaje de ingresos, ni su duración. Además, el subgrupo de ECA donde el efecto beneficioso era más marcado, era también el más débil desde el punto de vista metodológico, sobre todo por la inclusión de pacientes >12 meses con sibilancias (posiblemente no todos BA, dado que un porcentaje correspondería a pacientes asmáticos). Los criterios de inclusión de la población de estudio en algunos ECA incorporaban lactantes con sibilancias recurrentes, lo que puede haber sesgado los resultados a favor de los beta-2-adrenérgicos.

Consistencia entre estudios: la consistencia de los estudios es escasa, como se aprecia en el apartado previo.

Tabla 1 Tabla simplificada de tratamiento: SALBUTAMOL									
Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Salbutamol nebulizado									
<i>Salbutamol nebulizado vs placebo (SF)</i>									
Schuh ⁶² 1990 Salbutamol 0,15 mg/Kg/ dosis, 3 dosis cada hora	21	19	U	Porcentaje descenso FR	8%	IAB	11,6	(p = 0,015)	3/5 (b,c,d); Diferencias significativas, pero escasa importancia clínica (además, más de ingresos en GI)
				Cambio puntuación clínica (máx 3)	0,37	DM	0,49	(p = 0,007)	
				Porcentaje ingresos	5,2	IAR	13,8%	-5,8 a 33,4	
Ho ⁵⁶ 1991 Salbutamol 2,5 mg, con diseño Cruzado con SF nebulizado	11	8	H	SatO ₂ a los 10 min	97,6%	DM	-2,6%	(p < 0,05)	3/5 (b,c,d); Disminución de la SatO ₂ en GI, si bien la SatO ₂ de todos fuez >95% en todo momento
				SatO ₂ a los 30 min	97,5%	DM	-2,1%	(p < 0,05)	
Klassen ⁶³ 1991 Salbutamol 0,02 ml/Kg (2 dosis, a 0 y 30 min)	42	41	U	Puntuación RDAI 30 min (máx 17)	7,75	DM	-1,75	(p = 0,04)	3/5 (a,b,d); Descenso en el RDAI, pero escasa importancia clínica (además, más de ingresos en GI)
				Pacientes con disminución RDAI ≥ 3		RR	1,5	1,06 a 2,22	
				Porcentaje ingresos	26%	IAR	4,1%	-15,4 a 22,6	
Sly ⁵⁵ 1991 Salbutamol 5 mg (una dosis)	11	11	H	Flujo máximo en la CRF	Compara el valor individual de cada niño consigo mismo			(no datos)	1/5 (d); Estudio con muchas limitaciones
Schweich ⁴⁹ 1992 Salbutamol 0,15 mg/Kg (2 dosis, a 0 y 30 min)	13	12	U	Cambio puntuación clínica (máx 17) después 1ª dosis	-1,58	DM	-0,04	(p > 0,05)	4/5 (a,b,c,d); Dudas acerca de las características de los pacientes incluidos (BA y asma)
				Cambio puntuación clínica tras 2ª dosis	-1,33	DM	-2,75	(p = 0,017)	
				SatO ₂ después 1ª dosis	0,7	DM	-4,2	(p = 0,018)	
				Reingreso por patología respiratoria en 6 meses	10,5%	IAR	39,5%	14 a 65	
Gadomski ⁵⁴ 1994** Salbutamol 0,15 mg/Kg (2 dosis, a 0 y 30 min)	22	23	U/AP	Media cambio FR a 60 min	-6	DM	-5	(p > 0,05)	3/5 (a,c,d). Financiado por la industria
				Media cambio FC a 60 min	-4	DM	6	(p > 0,05)	
				Media cambio SatO ₂ a 60 min	0,1	DM	0	(p > 0,05)	
				Ingreso hospitalario	11,1%	IAR	3,3%	(p > 0,05)	

Gadomski⁵³ 1994** Salbutamol 0,15 mg/Kg (2 dosis, a 0 y 30 min)	32	32	U/AP					(p > 0,05)	3/5 (a,c,d); Similar al anterior, pero considera un grupo abierto de 41 niños de 3–24 meses con sibilancias recurrentes y aplican 2–3 dosis de Salb: único que mejoró puntuación clínica respecto a los otros 4 grupos
Cengizlier⁵⁷ 1997** Salbutamol cámara, 200 mcg/dosis, cada 3 hs	12	12	H	Diferencias puntuación clínica (máx 12) entre ingreso y alta	1,8	DM	0,1	(p > 0,05)	1/5 (a)
Goh⁵⁸ 1997^a Salbutamol 0,75 mg (si ≤ 6m) y 1,5 mg (si > 6 m)	30	29	H	Puntuación clínica (máx 15) a los 3 días	3,1	DM	–0,1	(p > 0,05)	2/5 (a,d); Ni salbutamol ni bromuro de ipratropio disminuyen gravedad ni ingreso comparado con placebo u oxígeno nebulizado
Can⁶⁴ 1998 Salbutamol 0,15 mg/Kg (1 dosis); si RDA > 5 a los 30 min una 2 ^a dosis	52	42	U	Puntuación clínica (máx 25) a 30 min	9,7	DM	–2,7	(p < 0.001)	2/5 (a,d); 7 sem a 24 meses con primer episodio BA. También se comparó con otro grupo control de humedad en tienda (n = 52), con similares resultados. No diferencias entre los dos grupos control (SF y humedad en tienda). Resultados discordantes
				Puntuación clínica (máx 25) a 60 min	10,2	DM	–5	(p < 0.001)	
				Porcentaje con RDA > 5 a los 30 min	3%	IAR	25%	12 a 38	
Dobson⁵⁹ 1998 Salbutamol 1,25 mg (si < 10 Kg) y 2,5 mg (si > 10 Kg) cada 2 hs (primeras 24 hs) y cada 4 hs (48 hs siguientes)	23	29	H	SatO ₂ a 24 hs	93,5%	RAR	0,2%	(p = 0,77)	3/5 (a,c,d)
				Alta a 72 hs	52,2%	IAB	16,8%	(p = 0,24)	
Karadag²²⁴ 2008 Salbutamol 2,5 mg cada 6 hs	23	23	H	Diferencia en puntuación clínica Wang (máx 12) a las 24 hs	5,4	DM	–0,9	(p = 0,006)	4/5 (a,b,c,d); < 12 meses con primer episodio BA. Considera otro GI con BI (n = 22). En la comparación considera los resultados conjuntos de Salb+BI
				Días de ingreso	2,4	DM	0,1	(p > 0,05)	

Tabla 1 (continuación)									
Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95%(p)	Calidad. Comentarios
Salbutamol nebulizado vs salbutamol MDI									
Torres ⁵¹ 1997 Salbutamol 1,5 mg + SF MDI (4 puffs con cámara)	11	Diseño cruzado	UCI	Porcentaje de mejoría de la resistencia respiratoria a 4 hs	2	DM	-12	(p = 0,05)	5/5 (a,b,c,d,e); BA intubados. Tampoco diferencias significativas a los 0, 30 min y 1 y 2 hs. Financiado por la industria
				Porcentaje de mejoría de la distensibilidad respiratoria a 4hs	15	DM	-3	(p = 1)	
Salbutamol nebulizado vs bromuro de ipratropio									
Goh ⁵⁸ 1997 ^a Salbutamol 0,75 mg (si ≤6m) y 1,5 mg (si > 6 m).	30	30	H	Puntuación clínica (máx 15) a los 3 días	3,1	DM	-0,1	(p > 0,05)	Ni Salb ni BI disminuyen gravedad ni ingreso comparado con placebo o con oxígeno nebulizado
Salbutamol nebulizado + bromuro de ipratropio vs placebo									
Schuh ⁵² 1992 Salbutamol 0,15 mg/Kg + BI 250 mcg/dosis (2 dosis, separadas 1 h)	36	33	U	Descenso FR a 120min (rpm)	8,6	DM	2	(p = 0,42)	6-26 m con primer episodio BA. El GC era con salbutamol + SF nebulizados
				Porcentaje ingresos	30,3	IAR	13,9%	-9 a 37	
Wang ⁶⁰ 1992 Salbutamol 0,15 mg/Kg y 1 h después SF SF nebulizado y 1 h después BI 125 mcg (≤6 m) y 250 mcg (>6m) Salbutamol + BI a dosis anteriores	14	16	H	SatO ₂				(p > 0,05)	2/5 (a,b); Estudio con confuso diseño y limitaciones
				Puntuación clínica(máx 12)				(p > 0,05)	
	Duración ingreso				(p > 0,05)				
SF nebulizado y 1 h después BI 125 mcg (≤6 m) y 250 mcg (>6m)	15	16	H	SatO ₂				(p > 0,05)	
				Puntuación clínica(máx 12)				(p > 0,05)	
Salbutamol + BI a dosis anteriores	17	16	H	Duración ingreso				(p > 0,05)	
				SatO ₂	Mejoría SatO ₂ respecto 2 grupos de intervención previos, pero no frente GC			(p > 0,05)	
Chowdhury ⁶¹ 1995 Salbutamol 0,15 mg/Kg cada 6 hs (durante 36 hs)	20	22	H	Descenso puntuación RDAI (máx 20) a 36 hs	3	DM	1,5	(p = 0,49)	2/5 (a,d); Se consideró un tercer GI sólo con bromuro de ipratropio (n = 23)
				Duración ingreso (días)	4,3	DM	0,2	(p > 0,05)	
Salbutamol 0,15 mg/Kg + BI 12,5 mcg/Kg cada 6 hs (durante 36 hs)	24	22	H	Descenso puntuación RDAI (máx 20) a 36 hs	2,5	DM	1	(p = 0,49)	No útil el salbutamol y/o bromuro de ipratropio nebulizado (sólo o en combinación)
				Duración ingreso (días)	4,3	DM	0,3	(p > 0,05)	

Salbutamol oral										
<i>Salbutamol oral vs placebo (SF)</i>										
Gadomski⁵⁴ 1994^{**} Salbutamol 0,15 mg/Kg (1 dosis)	23	19	U/AP	Media cambio FC a 60 min	-5	DM	20	(p = 0,008)	3/5 (a,c,d)	
				Media cambio SatO ₂ a 60 min	0,1	DM	0,9	(p > 0,05)		
				Ingreso hospitalario	18,2%	RAR	11,5%	(p > 0,05)		
Gadomski⁵³ 1994^{**} Salbutamol 0,15 mg/Kg (1 dosis)	32	32	U y AP					(p > 0,05)	3/5 (a,c,d); Similar al anterior, pero considera un grupo abierto de 41 niños de 3–24 meses con sibilancias recurrentes y aplican 2–3 dosis de Salb: único que mejoró puntuación clínica respecto a los otros 4 grupos	
Cengizlier⁵⁷ 1997^{**} Salbutamol, 0,1 mg/Kg/ dosis cada 6 hs	11	12	H	Diferencias puntuación clínica (max 12) entre ingreso y alta	1,8	DM	0,2	(p > 0,05)	1/5 (a)	

Adren.: adrenalina; AP: atención primaria ambulatorio; BA: bronquiolitis aguda; CP: cohortes prospectivo; CR: cohortes retrospectivo; DBP: displasia broncopulmonar; DM: diferencia de medias; E: entorno asistencial; Ec: estudio ecológico; ECA: ensayo clínico aleatorizado; EE: estimador de efecto; EPC: enfermedad pulmonar crónica; DAR: diferencia absoluta del riesgo; FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; GI: grupo intervención; GC: grupo control; H: hospital; HR: hazard ratio; IC95% (p): intervalo de confianza del 95% (significación estadística); IAB: incremento absoluto del beneficio; IAR: incremento absoluto del riesgo; IO: índice de oxigenación; IV: índice ventilatorio; ns: no significativo; OR: odds ratio; P: poblacional; Prev: prevalencia; P vz: palivizumab; RDAI: Respiratory Distress Assessment Instrument; RGC: riesgo grupo control; RX: radiografía; RAB: reducción absoluta del beneficio; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; salb.: salbutamol; SatO₂: saturación de oxígeno; SC: serie de casos; SF: suero fisiológico; SG: semanas de gestación; SS: suero salino; U: servicio de Urgencias; UCI: unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica; VRS: virus respiratorio sincitial.

*En negrita se indican las diferencias estadísticamente significativas en la estimación de efecto.

**ECA incluidos tanto en salbutamol nebulizado como oral.

^aECA con dos ramas de tratamiento.

De los 4 ECA de mayor calidad ($\geq 4/5$), en un caso se obtiene algún resultado significativo poco relevante a favor del GI⁵⁰, pero no en los otros^{49,51,52}.

En la RS de Gadomski et al⁸ se divide el análisis en 2 subgrupos (pacientes hospitalizados y ambulatorios): se obtiene inferior mejoría en la puntuación clínica y SatO₂ en los pacientes hospitalizados que en los ambulatorios. Los estudios demuestran que los broncodilatadores mejoran discretamente las puntuaciones clínicas de niños con BA leve y moderada, aunque no producen una mejoría significativa en la SatO₂ ni disminuyen el porcentaje y duración de los ingresos.

Precisión de las estimaciones: escasa precisión de las estimaciones por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los ECA, que mejora en los resultados expuestos en la RS⁸. El número de estudios que utilizaron medidas de resultado similares sigue siendo pequeño, lo cual limita la confianza sobre la estimación del tamaño de efecto.

Estimación de sesgos: existe un alto riesgo de sesgos, derivado de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la no diferenciación entre casos de BA y de asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes, lo que puede condicionar la respuesta favorable al salbutamol en el segundo supuesto. Muchos de los estudios que observan mejoría después de administrar beta-2-agonistas se realizan en niños mayores de 24 meses con episodios repetidos de sibilancias; en ellos sí podría resultar beneficiosa la utilización de beta-2-agonistas por la contribución del broncoespasmo a la fisiopatología de su obstrucción bronquial. Asimismo, han podido surgir posibles asociaciones por comparaciones múltiples (subgrupos y controles diferentes, dosis) o diferentes medidas de resultado, la mayoría sin interés clínico (y a muy corto plazo). Los distintos sistemas de puntuación no han sido validados, por lo que no hay certeza de que midan diferencias clínicas fundamentales; además, la puntuación clínica podría verse afectada por la acción que los broncodilatadores pueden tener sobre estado general del niño, a través de un efecto estimulante general no relacionado con la función respiratoria⁵⁴. Solo 2 estudios fueron financiados parcialmente por la industria farmacéutica^{51,54}.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, mayoritariamente basado en pequeños cambios de las escalas de puntuación clínica y SatO₂, sin correlación con otras medidas de mayor impacto clínico (ingreso y duración). Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (12 de los 16 ECA incluían primeros episodios), y en todo caso serían representativos de los pacientes atendidos a nivel hospitalario. Las dosis y pautas de administración del salbutamol son heterogéneas aunque suficientes para evaluar la intervención.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes son representativos de los atendidos en el medio hospitalario, por lo que la aplicación al paciente de atención primaria de los resultados observados es dudosa. El efecto observado tiene un escaso impacto clínico, por lo que no podemos predecir la magnitud de la respuesta al tratamiento en nuestros pacientes. Además, con la información clínica disponible no podemos predecir los casos que se pueden beneficiar del tratamiento, por lo que cualquier

intento terapéutico tendrá que ser individualizado y monitorizado.

Balance riesgo-beneficio-coste: en 6 ECA se estudian los efectos adversos, principalmente en relación con elevación de la FC (de escasa relevancia clínica). En el MA de Gadomski et al⁸ se constatan diferencias significativas en los efectos adversos registrados, principalmente mayor taquicardia (en 2 ECA) y disminución de la SatO₂ (en 2 ECA).

Existe un predominio de riesgos (efectos adversos, coste medicación y administración) sobre beneficios (mejoría clínica a corto plazo) en el uso rutinario de salbutamol, aunque no como para rechazar el ensayo terapéutico con salbutamol. No hay estudios de costes, pero se considera que el coste directo es de unos 50 \$ por niño (medicación y cámara espaciadora)⁸.

Estimación del impacto de futuros estudios: sería necesario la realización de estudios con una mejor definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA y excluir posible asma del lactante) e intervención (concretar dosis, intervalo y modo de administración), con mayor tamaño muestral y variables clínicas de interés (escala de puntuación clínica estandarizada y validada, hospitalización). Necesidad de ECA amplios multicéntricos, de alta calidad y escalas sensibles a cambios clínicos y variables a más largo plazo.

Salbutamol oral

Volumen de la evidencia: existen 3 ECA con calidad media-baja publicados entre 1969–97. Estos 3 ECA eran ramas de tratamiento diferentes incluidos en el apartado previo de salbutamol inhalado^{53,54,57}.

Pacientes: el tamaño muestral de los trabajos es pequeño (GI entre 11–32 y GC entre 12–32 pacientes). Ningún estudio especifica primer episodio de BA y ninguno considera infecciones exclusivas por VRS. Un ECA se realizó en niños hospitalizados⁵⁷ y 2 en urgencias y atención primaria^{53,54}.

Intervención: 2 ECA realizados por Gadomski et al con salbutamol oral a 0,15 mg/kg (dosis única)^{53,54} y el ECA de Cengizlier et al a 0,10 mg/kg (cada 6 h)⁵⁷.

Comparación: con placebo (suero fisiológico).

Medidas principales: cambio de FR^{53,54} y diferencias de puntuación clínica⁵⁷.

Tiempo: seguimiento durante el ingreso: cambio de FR a los 60 min^{53,54} y diferencias clínicas entre ingreso y alta⁵⁷.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: ninguno de los 3 ECA encuentra cambios significativos.

Consistencia entre estudios: correcta, pues en los 3 ECA se demuestra ausencia de efecto a dosis habituales.

Precisión de las estimaciones: escasa, condicionada por el tamaño muestral.

Estimación de sesgos: existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de los estudios, así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse indirecta debido a los escasos estudios (que son ramas de ECA en relación con salbutamol nebulizado) y a que los 3 trabajos pueden haber incluido niños con asma. Se emplearon dosis y pautas de administración del salbutamol oral diversos, con ausencia de efecto (medidas de efecto basadas cambios de puntuación clínica y

FR, sin correlación con otras medidas de mayor impacto clínico).

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes no son representativos claros de los lactantes con BA (ninguno indica relacionarse con primer episodio de BA asociado a VRS). Aun así, y pese al pequeño número de estudios, el efecto observado no indica que el salbutamol oral tenga ningún beneficio en el manejo de la BA.

Balance riesgo-beneficio-coste: en un ECA se estudian los efectos adversos⁵⁴, con incremento significativo de la FC en el GI. Existe un predominio de riesgos (más efectos adversos que por vía nebulizada) sobre beneficios. No hay estudios de costes.

Estimación del impacto de futuros estudios: poco probable, pues la vía oral ya se considera que no es la forma de aplicación adecuada del salbutamol y no muestra ninguna diferencia significativa en el GI.

Adrenérgicos (adrenalina)

La adrenalina tiene un potencial beneficio teórico en el tratamiento de la BA por su propiedad alfa-adrenérgica (con efectos vasoconstrictores y la reducción del edema), además del efecto beta-adrenérgico (broncodilatador), en el alivio de la obstrucción al flujo aéreo. El uso de adrenalina en la BA ha sido motivo de discusión recurrente en nuestro entorno⁶⁵⁻⁶⁷.

En el caso de la adrenalina analizamos la vía habitual de aplicación en la BA (nebulizada) y realizamos un breve comentario a un único estudio realizado por vía subcutánea. En la **tabla 2** se exponen los resultados de todos los ECA sobre adrenalina en el tratamiento de la BA.

Adrenalina nebulizada

Volumen de la evidencia: existen 17 ECA con calidad media-alta (10 estudios presentaron una calidad $\geq 4/5$)⁶⁸⁻⁷⁷ y publicados entre 1995-2009. En 2 estudios no se pudo obtener toda la información (publicados en turco)^{78,79}.

Pacientes: el tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 12-99 y GC entre 14-95 pacientes), a excepción del actual ECA de Plint et al⁷⁷ (alrededor de 200 pacientes en cada uno de los 4 grupos de intervención). La edad es <24 meses en todos los casos (algunos no incluyen el periodo neonatal), si bien la mayoría (11 estudios) son <12 meses. Nueve estudios especifican primer episodio de BA, que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población. Solo un estudio considera infecciones exclusivas por VRS⁸⁰. Siete ECA son en niños hospitalizados^{68,69,71,73,75,81,82} y 8 en urgencias^{70,72,74,77,80,83-85}.

Intervención: 2 tipos de adrenalina (6 ECA con adrenalina racémica^{74,75,81-84} y 9 con L-adrenalina) con dosis e intervalos variables: dosis absolutas entre 0,1-5 mg (principalmente de 3-5 mg) y dosis relativas entre 0,03-0,1 mg/kg. La mayoría de los estudios aplican entre 1-3 dosis, con intervalos cada 30min principalmente. La duración del tratamiento osciló entre dosis única y dosis repetidas cada 1-4h, según clínica⁷⁵. El ECA de Plint et al⁷⁷ estudia el efecto combinado de adrenalina nebulizada y dexametasona oral.

Comparación: en 8 casos con placebo (suero fisiológico)^{68-71,77,78,81,83} y en 11 casos con salbutamol^{68,72-75,79,80,82-85}. Dos ECA^{68,83} tienen 2 ramas de comparación, tanto con suero fisiológico como con salbutamol.

Medidas principales: son muy variables, principalmente cambios de puntuación clínica (se utilizaron 6 escalas de puntuación clínica, siendo RDAI⁴² o su modalidad RACS, la más utilizada,) y hospitalización. Otras medidas principales consideradas son FR, FC, SatO₂ y tiempo hasta el alta. Se consideraron más de una docena de medidas de resultado (entre primarias y secundarias), por lo que hay pocos estudios en cada rama de comparación.

Tiempo: seguimiento a corto plazo, generalmente a los pocos minutos u horas de aplicación. Salvo el estudio de Plint et al⁷⁷ que estudia también las medidas de efecto hasta el día 22.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: 5 ECA no encuentran diferencias. Once ECA encuentran diferencias significativas a favor del GI^{71-75,77-80,82,84,85}, pero de interés clínico marginal. Las diferencias de mayor interés clínico se refieren a la reducción absoluta en hospitalización de un 9,3⁷⁷, 17⁸⁵ y 49%⁷², si bien esta última es demasiado marcada para las diferencias clínicas encontradas entre los grupos. La mayoría son diferencias clínica y estadísticamente poco importantes, transitorias y no consistentes en el tiempo.

Los ECA publicados sugieren que en el tratamiento de la BA la adrenalina es superior a placebo^{71,81} (si bien son diferencias de puntuación clínica a muy corto plazo y triviales) y, sobre todo, a salbutamol^{72-75,79,80,82,84,85} (mejoría de la puntuación clínica y de la oxigenación^{72,73,75,79,80,82,84,85}, beneficio sobre la función respiratoria^{82,86,87} y disminución en el porcentaje de ingresos⁷²).

La RS publicada en Colaboración Cochrane en 2004 por Hartling et al⁶, consecuencia de un estudio previo de los mismos autores⁸⁸, incluye 14 ECA (13 ECA con adrenalina nebulizada y un ECA con adrenalina subcutánea⁴²). En nuestra revisión incluimos 3 ECA más, publicados a partir de 2005^{75,80,83}. La RS compara adrenalina con placebo (8 ECA, 5 en hospitalizados y 3 en régimen ambulatorio) o con otros broncodilatadores (8 ECA, 4 en hospitalizados y 4 en régimen ambulatorio). Las diferencias significativas detectadas en la adrenalina (frente al placebo y/o salbutamol) es más favorable en pacientes ambulatorios que en hospitalizados (quizá debidas a distinto grado de la enfermedad, con más resistencia al tratamiento por parte de los niños más graves), por lo que según estos datos no hay pruebas suficientes para apoyar su uso en BA hospitalizadas. Aun así, las diferencias detectadas tienen una importancia clínica no relevante, sin diferencias sobre el porcentaje de ingresos ni duración de la hospitalización: a) en los pacientes hospitalizados las únicas diferencias son menor puntuación clínica a los 60 min (DME = -0,52; IC del 95%: -1,00 - -0,03) en ECA de adrenalina vs. placebo y menor FR a los 30min (DMP = -5,15; IC del 95%: -6,83 - -3,46) en ECA de adrenalina vs. salbutamol; b) en los pacientes ambulatorios se encuentran diferencias en el global de ECA respecto a menor FR a los 30 min (entre 4-5 rpm) y mejor SatO₂ a los 30-60 min (entre 2-3%), con datos discordantes en la FC (incremento en 12 lpm a los 30 min en ECA de adrenalina frente placebo y disminución en 14 lpm a los 90 min en ECA de adrenalina frente salbutamol); la sensación de mejoría es

Tabla 2 Tabla simplificada de tratamiento: ADRENALINA									
Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Adrenalina subcutánea									
<i>Adrenalina vs placebo (suero fisiológico)</i>									
Lowell ⁴² 1987 0,01 ml/kg, 2 dosis	16	14	U/AP	Mejoría RACS \geq 4 a 15 min	7%	IAB	49%	21 a 79	3/5 (a,c,d); Mayor mejoría en \geq 12 meses. También estudio observacional con 12 niños (71% mejoría global)
Adrenalina nebulizada									
<i>Adrenalina vs placebo (suero fisiológico)</i>									
Kristjansson ⁸¹ 1993 0,1, 0,15, 0,2 o 0,25 mg de racémica (según peso; 1 dosis)	15	14	H	Puntuación clínica 15, 30, 45, 60 min SatO ₂ /TcPO ₂ 15, 30, 45, 60 min			Mejoría significativa en todos los tiempos en GI, pero no en GC Mejoría significativa en GI, pero sólo en primeros momentos		2/5 (a,c); Mejoría en GI transitoria y similar a GC a 60 min
Barlas ⁷⁸ 1998 (en turco)	15	15					GI adrenalina presenta diferencias significativas respecto a menor necesidad de tto e ingresos, e incremento SatO ₂		¿?; 5 GI y un GC, todos con 15 pacientes
Patel ⁶⁸ 2002** 0,03 mg/Kg/dosis (cada 1 a 6 hs)	48	50	H	Duración hospitalización (hs)	63,3	DM	-1,9	(p = 0,97)	4/5 (a,b,c,d); Tampoco diferencias en medidas secundarias
Abul-Ainine ⁶⁹ 2002 3 mg (1 dosis)	19	19	H	Cambios FR y FC Cambio puntuación RDAI (máx 17)	11,2	DM	0,9	(p > 0,05) (p = 0,4)	4/5 (a,b,c,d); < 12 meses con primer episodio BA. Financiado por industria
Hariprakash ⁷⁰ 2003 2 mg (2 dosis cada 30 min)	38	37	U	Ingreso a 2 hs	62%	RAR	12%	-10 a 34	5/5 (a,b,c,d,e); Muy elevado el porcentaje de hospitalización en niños 1-12 m que acuden a urgencias
Wainwright ⁷¹ 2003 4 mg (3 dosis cada 4 hs)	99	95	H	Duración ingreso Puntuación dif respiratoria 60 min	3,35	DM	0,91	(p > 0,05) (p = 0,02)	5/5 (a,b,c,d,e); < 12 m con primer episodio BA Diferencia en puntuación clínica trivial. Aumento significativo de FC en GI a 30 y 60 min

Ralston ⁸³ 2005** 5 mg de racémica (2 dosis cada 30 min; 3ª dosis si RDAI < 8 o StO ₂ < 90%)	17	25	U	Ingreso	20%	RAR	8%	-14 a 30	3/5 (ac,d)
Plint ⁷⁷ 2009 Dexametasona 6 dosis (1 mg/kg en urgencias y 0,6 mg/kg/día y 5 días) + Adr nebulizada (2 nebulizaciones 3 ml cada 30 min)	200	201	U	Hospitalización en 7 días	26,4%	RAR	-9,3%		5/5 (a,b,c,d,e); 6-12 meses con primer episodio de BA moderado. Otros dos grupos de intervención (Dx oral + placebo nebulizado y Placebo oral + Adr nebulizada) sin diferencias significativas respecto a GC (placebo oral + placebo nebulizado)
				Cambio RDAI a 60 min (máx 17)	-1,65	DM	-0,85	(p < 0,001)	
				Cambio FC a 60 min	-3,24	DM	8,54	(p < 0,001)	
				Tiempo hasta alta (hs)	5,3	RAR	-0,7	(p = 0,02)	
Adrenalina vs salbutamol									
Sánchez ⁸² 1993 0,1 mg/Kg de racémica (1 dosis)	24	Diseño cruzado	H	Cambio puntuación clínica a 30 min	0,4	DM	1,2	(p < 0,001)	2/5 (c,e); 1 a 12 meses con primer episodio BA, sedados con hidrato de cloral. Diseño cruzado (no tuvieron en cuenta el efecto periodo). Financiado por industria
Menon ⁷² 1995 3 mg (2 dosis cada 30 min)	20	21	U	SatO ₂ 60 min (no dif a 0, 30 y 90 min)	94%	DM	2%	(p = 0,02)	5/5 (a,b,c,d,e); < 6 sem a 1 año con primer episodio BA. Demasiada diferencia en hospitalización frente escasas diferencias en RDAI, SatO ₂ , FR y FC
				Cambio RDAI de 30 a 90 min	0,3	DM	1	(p < 0,0001)	
				FC (lpm)	165	DM	-14	(p = 0,003)	
				Hospitalización	81%	RAR	49%	23 a 76	
Reijonen ⁸⁴ 1995 0,9 mg/Kg de racémica (1 dosis) GI: 1° Adr y a 30 min SF / 1° SF y a 30 min Adr GC: 1° Salb y a 30 min SF / 1° SF y a 30 min Salb	48	52	U	Puntuación RDAI a 15 y 30 min de cada tto	Mejoría en todos los grupos, salvo 1° SF y a 30 min Adr a 15 min		(p < 0,05)	3/5 (a,c,d); Resultados gráficos	
				Mejoría RACS a 15 y 20 min de cada tto	Mejoría en los dos grupos con Adr		(p = 0,06)		
					No mejoría en los dos grupos con Salb		(p > 0,20)		
Okutan ⁷⁹ 1998 (en turco)	45	entre los 2 grupos	?	Puntuación RDAI FR	Mejoría Adr a 30,60,120 min Mejoría Salb a 30,45,60,120 min		(p < 0,05) (p < 0,05)	¿?; Mejoría en ambos grupos, pero sin diferencias entre ellos a los 30, 60 y 120 min	
Bertrand ⁷³ 2001 0,5 mg cada 2-4 hs, según criterio médico	16	14	H	Puntuación CSS (máx 12) primer día	Adren: 5,1 (0,4) a 4,2 (0,4) Salb: 5,8 (0,5) a 5,5 (0,4)		(p = 0,025) (p = 0,6)	4/5 (a,b,c,d); < 12 m con primer episodio BA. La mejoría de con adrenalina sobre puntuación clínica sólo se demuestra el primer día (no diferencias en resto días)	
				Días hospitalización	5,2	DM	-1		(p = 0,11)

Tabla 2 (continuación)

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95% (p)	Calidad. Comentarios
Patel⁶⁸ 2002 ** 0,03 mg/Kg/dosis (cada 1 a 6 hs)	51	50	H	Duración hospitalización	59,8	DM	1,6	(p = 0,97)	4/5 (a,b,c,d); Tampoco diferencias en medidas secundarias
Ray⁸⁵ 2002 0,1 mg/Kg/dosis (3 dosis cada 20 min)	45	46	U	Cambio SatO ₂ a 10 min	2,8	DM	4,6	(p < 0,001)	2/5 (a,d); Posible inclusión de sibilancias recurrentes y > 12 meses
				Cambios RDAI (máx 17) a 10 min	6	DM	2,8	(p < 0,001)	
				Hospitalización	30,4	RAR	17,1	0,5 a 33	
Mull⁷⁴ 2004 0,9 mg/Kg de racémica (3 dosis cada 30 min)	34	32	U	Mejora en RDAI (máx 17)	2,6	DM	-0,4	(p > 0,05)	4/5 (a,b,c,d); < 12 meses con primer episodio BA. Menor tiempo para el alta con adrenalina, si bien no diferencias en mejoría puntuación clínica, SatO ₂ y tasa de ingreso. Financiado por industria
				Tiempo hasta alta en Urgencias (min)	120	DM	-30	(p = 0,01)	
				Hospitalización	37,5%	IAR	9,6%	-14 a 33	
Langley⁷⁵ 2005 0,5 mg de racémica (cada 1 a 4 hs, según clínica)	31	31	H	Mejora en RDAI (máx 17)				(p = 0,022)	5/5 (a,b,c,d,e); La mayoría de estudios previos usa dosis únicas o autolimitadas de adrenalina en primer día; en este se usan durante todo el ingreso
				Duración ingreso	3,4	DM	-0,8	(p > 0,05)	
Ralston⁸³ 2005 ** 5 mg de racémica (2 dosis cada 30 min; 3 ^a dosis si RDAI < 8 o StO ₂ < 90%)	17	23	U	Hospitalización	26%	RAR	14%	-38 a 9	3/5 (a,c,d)
				Necesidad O ₂ domiciliario	35%	IAR	12%	-18 a 43	
Beck⁸⁰ 2007 1 mg (dosis única)	12	15	U	Sonidos pulmonares 10 y 30 min				(p > 0,05)	3/5 (a,b,d)
				Puntuación FR a 10 min (0 a 3)	2,67	DM	0,84	(p = 0,04)	
				Puntuación FC a 30 min (0 a 3)	1,4	DM	0,65	(p = 0,02)	

Para las siglas pie de tabla 1.

*En negrita ver se indican las diferencias estadísticamente significativas en la estimación de efecto.

**ECA incluidos en las dos ramas de comparación de adrenalina nebulizada. En los pacientes en que no se indica adrenalina racémica, se trata de L-adrenalina.

mayor en los ECA de adrenalina frente placebo (OR = 25,06; IC del 95%: 4,95–16,92) que en los ECA de adrenalina frente salbutamol (OR = 4,51; IC del 95%: 1,93–10,53); c) en cuanto a los efectos adversos, solo destacar la mayor palidez asociada a la intervención (OR = 6,00; IC del 95%: 1,33–27,00), procedente de un ECA⁷².

Consistencia entre estudios: varios factores ya mencionados contribuyen a la falta de consistencia entre estudios, pudiendo existir hallazgos significativos como resultado de comparaciones múltiples. Entre los 5 ECA de mayor calidad (5/5) uno no encuentran diferencias entre grupos^{70,71} y otros 4 sí^{71,72,75,77}. En la RS⁶ se divide el análisis en adrenalina frente a placebo (5 en hospitalizados y 3 ambulatorios) y adrenalina frente a salbutamol (4 en hospitalizados y 4 ambulatorios): las diferencias significativas detectadas son más favorable en pacientes ambulatorios que en hospitalizados. En cualquier caso, son resultados que deben considerarse exploratorios, procedentes de ECA de diferente validez interna y de pequeño tamaño muestral, con gran heterogeneidad en los estudios, con diferentes escalas de puntuación clínica (hasta 6 escalas diferentes, siendo el RDAI la más utilizada) y que no permiten análisis de subgrupos (vías, dosis, número de administraciones, etc).

Precisión de las estimaciones: escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los ECA, aunque mejora en los resultados expuestos en la RS⁶.

Estimación de sesgos: existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de alguno de los estudios (ausencia ocultación del método de aleatorización, enmascaramiento, seguimiento incompleto e incorrecto análisis por intención de tratar, etc) así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes. Asimismo, podrían existir asociaciones casuales por comparaciones múltiples (subgrupos y controles diferentes, dosis) o diferentes medidas de resultado, la mayoría sin interés clínico (y a muy corto plazo). Los distintos sistemas de puntuación no han sido validados, por lo que no hay certeza de que midan diferencias clínicas fundamentales. Tres estudios fueron financiados por la industria farmacéutica^{69,74,82}.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, mayoritariamente basado en pequeños cambios de las escalas de puntuación clínica y otras variables fisiológicas, sin correlación con otras medidas de mayor impacto clínico (solo 3 ECA encuentran mejoría en hospitalización). Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (10 de los 17 ECA incluían primeros episodios), representativos de los pacientes atendidos a nivel hospitalario o a nivel ambulatorio en urgencias. Las dosis y pautas de administración de adrenalina son heterogéneas (con adrenalina racémica y L-adrenalina), aunque suficientes para evaluar la intervención.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes son representativos de los atendidos en el medio hospitalario y en urgencias. Las pruebas son insuficientes para apoyar el uso de adrenalina en pacientes hospitalizados por BA. Algunos estudios apoyan su uso en pacientes ambulatorios en urgencias (con mejor resultado que con placebo^{42,70,78} o con salbutamol^{72,74,85}), pero se basa en un reducido número de estudios de diferente validez interna y

con escasa relevancia clínica. Estas diferencias pueden ser debidas a distinto grado de la enfermedad, con más resistencia al tratamiento por parte de los niños más graves. El efecto observado tiene un escaso impacto clínico. Cuando se compara con salbutamol se aprecia un mayor beneficio de adrenalina a corto plazo, pero sin influencia en la tasa de ingresos ni en los casos de BA moderadas y/o graves. No se aconseja la adrenalina para uso en domicilio ante la ausencia de estudios, la corta duración de acción y sus potenciales efectos adversos.

Además, con la información clínica disponible no podemos predecir los casos que se pueden beneficiar del tratamiento, por lo que cualquier intento terapéutico tendrá que ser individualizado y monitorizado. Aunque las GPC y RS no aconsejan el uso rutinario de broncodilatadores inhalados en el tratamiento de la BA, sí se admite el ensayo terapéutico (principalmente adrenalina y salbutamol) y continuando el tratamiento si hay una respuesta clínica positiva documentada.

Balance riesgo-beneficio-coste: en 13 ECA se estudian los efectos adversos, que son escasos y sin importancia clínica. Un ECA detecta mayor palidez con adrenalina a los 30 min⁷². Existe un predominio de riesgos (efectos adversos, coste medicación y administración) sobre beneficios (mejoría clínica a corto plazo) en el uso rutinario de adrenalina nebulizada, aunque no como para rechazar el ensayo terapéutico con adrenalina. No hay estudios de costes.

Estimación del impacto de futuros estudios: sería necesario la realización de estudios con mejor definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA), intervención (principalmente L-adrenalina a dosis habituales –3 a 5 mg–), con mayor tamaño muestral y variables clínicas de interés (escala de puntuación clínica estandarizada y validada, hospitalización). Son necesarios ECA amplios multicéntricos, de alta calidad y escalas sensibles a cambios clínicos y variables a más largo plazo.

Adrenalina subcutánea

Solo se ha estudiado en un ECA de calidad media-baja⁴² realizado en 1987 sobre lactantes con sibilancias atendidos en urgencias y atención primaria: compara 16 pacientes tratados con adrenalina subcutánea (0,01 ml/kg, 2 dosis separadas 15 min) con 14 del GC (suero fisiológico). Se constata mejoría clínicamente significativa en el GI respecto a la puntuación clínica (RDAI y RACS) a los 15 min postratamiento, más llamativo en los mayores del año de edad. Los resultados obtenidos en el mismo artículo con un grupo observacional de 12 pacientes son similares.

La ausencia de otros ECA sobre esta vía de administración indica el escaso impacto de futuros estudios, ante la falta de interés de la vía subcutánea respecto a la vía nebulizada.

Tres GPC²⁻⁴ concluyen que no se aconseja el uso rutinario de broncodilatadores en el tratamiento de la BA. Dos de estas GPC^{2,4} consideran razonable realizar un ensayo terapéutico con salbutamol o adrenalina nebulizada y evaluar la respuesta clínica, pero de forma objetiva, y continuar con este tratamiento solo si se documenta una respuesta clínica positiva. La guía de la AAP² especifica que el broncodilatador preferido en urgencias y en pacientes hospitalizados es la adrenalina, no así en el domicilio (en

donde sería más apropiado el uso de salbutamol, según la opinión de expertos).

Anticolinérgicos (bromuro de ipratropio)

Los estudios publicados sobre el uso de agentes anticolinérgicos, solos o en combinación con beta-2-agonistas, en el tratamiento de la BA no han demostrado efectos beneficiosos.

Volumen de la evidencia: existen 6 ECA con calidad media-baja (2 estudios presentaron una calidad 4/5)^{50,52} y publicados entre 1992 y 2007. La mayoría de ECA corresponde a ramas de tratamiento diferentes de ECA sobre salbutamol, previamente analizados.

Pacientes: el tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 15–36 y GC entre 16–33 pacientes). Edad <24 meses en todos los casos (solo en un ECA <12 meses). Dos estudios especifican primer episodio de BA, que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población. Ningún estudio considera infecciones exclusivas por VRS. Cinco ECA son en niños hospitalizados^{50,58,60,61,89} y uno en urgencias⁵².

Intervención: se ha empleado bromuro de ipratropio nebulizado con diferentes dosis e intervalos: de 80–250 mcg; preferentemente 80 o 125 mcg en ≤6 meses y 160 o 250 mcg en >6 meses y 1 o 2 dosis. Solo un ECA aplica una dosis e intervalo diferente: 12,5 mcg/kg cada 6 h y durante 36 h⁶¹. La duración del tratamiento se limitó a las dosis puntuales en el momento de ingreso.

Comparación: en 6 casos con placebo (suero fisiológico, asociando salbutamol en 3 de ellos^{52,60,61}) y en un caso con salbutamol⁵⁸. Uno de los ECA⁵⁸ tienen 2 ramas de comparación, tanto con suero fisiológico como con salbutamol.

Medidas principales: son muy variables. Principalmente cambios de puntuación clínica (RDAI el más utilizado) y hospitalización.

Tiempo: seguimiento a corto plazo, entre los 120 min y 3 días.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: 5 ECA no encuentran diferencias. Solo un ECA encuentra diferencias significativas a favor del GI, pero de interés clínico marginal (–0,9 de puntuación clínica a las 24 h) y no influye sobre la duración del ingreso⁵⁰.

La RS publicada en Colaboración Cochrane en 2005 por Everard et al¹⁰, actualización de anteriores revisiones realizadas por los mismos autores^{11,90}, incluye un total de 6 ECA en los que se compara bromuro de ipratropio con placebo o beta-2-adrenérgicos (3 ECA en hospitalizados con 168 pacientes, 2 ECA en urgencias con 130 pacientes y un ECA en domicilio con 23 pacientes) en lactantes <2 años con sibilancias recurrentes, excluyendo los afectados de BA (lo que crea confusión sobre cuál es la enfermedad diana objeto de este estudio). En general, existe consistencia entre estudios en cuanto a la ausencia de efecto de los anticolinérgicos, solos o en combinación con beta-2-adrenérgicos, para lograr mejoría en variables objetivas (SatO₂, FR, días de ingreso). Las únicas diferencias significativas detectadas son la preferencia de los padres sobre el uso de bromuro de ipratropio frente al agua nebulizada (OR = 0,15; IC del 95%: 0,04–0,64) y frente a placebo (OR = 0,11; IC del 95%: 0,02–0,58) y la menor necesidad de

nebulización adicional a los 45 min en pacientes atendidos en urgencias (OR = 0,22; IC del 95%: 0,08–0,61). En esta RS solo un estudio en urgencias pudo identificar una reducción en la disminución de tratamiento adicional a los 45 min después de administrar bromuro de ipratropio con beta-2-adrenérgicos frente a placebo⁹¹, pero en un segundo estudio realizado en el mismo ámbito no se confirmó este beneficio.

Consistencia entre estudios: ningún estudio encuentra beneficios, salvo el estudio de Karadag et al⁵⁰ comentado. Los ECA incluidos en la RS¹⁰ incluyen ECA en lactantes <2 años con sibilancias; aunque los autores no definen claramente qué enfermedad se pretende tratar, sus características concuerdan con BA y/o episodios recurrentes de sibilancias secundarias a un primer episodio de BA, si bien también pacientes con asma.

Precisión de las estimaciones: escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los ECA, sin especial mejoría en la RS¹⁰, dado que el interés de ésta no se centra en BA, sino en niños con sibilancias en general.

Estimación de sesgos: existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse indirecta, debido a que los ECA son ramas de tratamiento de estudios previos con salbutamol y, sobre todo, porque la RS¹⁰ incluye lactantes <2 años con sibilancias, término en el que se pueden incluir entidades diferentes a la BA.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes de los ECA analizados son representativos de los atendidos en el medio hospitalario. El único efecto observado tiene un escaso impacto clínico y no consistente. Tampoco se apoya el uso generalizado de anticolinérgicos en lactantes con sibilancias recurrentes (en muchos casos potbronquiolitis) en domicilio, urgencias y/o hospitalización.

Balance riesgo-beneficio-coste: en 3 ECA se estudian los efectos adversos, escasos y sin importancia clínica. Existe un predominio de riesgos (efectos adversos, coste medicación y administración) sobre beneficios (no mejoría clínica) en el uso rutinario de bromuro de ipratropio en la BA. No existen estudios de evaluación de costes.

Estimación del impacto de futuros estudios: sería necesario la realización de estudios con una mejor definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA y excluir posible asma del lactante y otras entidades englobadas en el concepto de «niño con sibilancias») y mayor tamaño muestral. También interesa diferenciar el efecto en el uso simultáneo de anticolinérgicos y broncodilatadores. Se precisa un ECA grande controlado con placebo, con población de estudio y medidas de resultado cuidadosamente elegidos.

Corticoides

A pesar del papel predominante de la inflamación en la patogénesis de la obstrucción de la vía aérea en la BA, existen numerosos ECA y RS de calidad que demuestran que los corticoides, administrados por vía sistémica (oral o

parenteral) o nebulizados, no proporcionan beneficios clínicos ni durante la fase aguda ni en la evolución posterior de los lactantes previamente sanos con un primer episodio de BA. Este hecho contrasta con el uso frecuente de estos medicamentos a pesar de los reconocidos efectos adversos que presentan.

Cabe diferenciar 3 vías de administración de los corticoides en BA en la intervención terapéutica: nebulizados, orales y parenterales. En la [tabla 3](#) se exponen los resultados de todos los ECA sobre corticoides en el tratamiento de la BA.

Corticoides nebulizados

Volumen de la evidencia: existen 11 ECA con calidad media-baja (solo 4 estudios presentaron una calidad 4/5) y publicados entre 1999 y 2007.

Pacientes: el tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 18–83 y GC entre 18–82 pacientes). La edad es <24 meses en todos los casos (algunos no incluyen el periodo neonatal). Tres estudios especifican primer episodio de BA^{92–94}, que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población. Tres estudios consideran infecciones exclusivas por VRS. Nueve ECA son en niños hospitalizados^{92–100}, uno en urgencias¹⁰¹ y uno en atención primaria¹⁰².

Intervención: distintos corticoides nebulizados, dosis e intervalos: 6 budesonida (entre 1.000 mcg/12 h a 200 mcg/12 h)^{92,93,96–98,100}, 2 beclometasona (100 mcg/6 h⁹⁵ y 250 mcg/12 h¹⁰²), 2 dexametasona (entre 0,25 mg/6 h con adrenalina⁹⁴ y 2 mg/4 h con salbutamol¹⁰¹) y uno fluticasona (150 mcg/12 h)⁹⁹. La duración del tratamiento osciló entre el tiempo de ingreso y hasta 3 meses.

Comparación: en 10 casos con placebo (suero fisiológico) o cuidados habituales y en un caso con salbutamol¹⁰¹.

Medidas principales: las medidas principales de efecto son muy variables; principalmente síntomas a los 12–15 meses (principalmente sibilancias), cambios de puntuación clínica ingreso-alta, necesidad de tratamiento inhalador, rehospitalizaciones, etc.

Tiempo: es muy variable el seguimiento de las medidas de interés: durante el ingreso y hasta 24 meses.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: 4 ECA no encuentran diferencias. Cinco ECA encuentran diferencias significativas a favor del GI, siendo las de más interés clínico: reducción de un 30% de reingreso por broncoespasmo a 16 semanas⁹⁶ y reducción de un 25% de tratamiento inhalador a los 12⁹⁹ y 24 meses⁹⁸. Dos ECA encuentran diferencias significativas en contra del GI: incremento de un 39,5% de reingresos a los 6 meses⁹² y un 34% de incremento de síntomas a los 12 meses⁹⁷. Las diferencias son clínica y estadísticamente poco importantes y no consistentes.

Consistencia entre estudios: la consistencia es escasa, de manera que entre los 4 ECA de mayor calidad ($\geq 4/5$), en un caso se obtiene algún resultado significativo a favor del GI⁹⁹, en otro en contra⁹² y en 2 ningún resultado significativo^{93,94}.

Precisión de las estimaciones: es escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los ECA.

Estimación de sesgos: existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de la mayoría de los estudios,

así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes. Dos estudios estaban financiados por la industria farmacéutica^{93,99}.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, mayoritariamente basado en pequeños cambios a medio plazo (entre 12–24 meses, y en relación con reingresos y síntomas), pero no consistente en todos los ECA. Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (3 de los 11 ECA incluían primeros episodios), y en todo caso serían representativos de los pacientes atendidos principalmente a nivel hospitalario. Los tipos de corticoides, así como sus dosis y pautas de administración son muy heterogéneos.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes son representativos de los atendidos en el medio hospitalario, si bien la duración del tratamiento osciló entre el tiempo de ingreso y hasta 3 meses.

Balance riesgo-beneficio-coste: en 3 ECA se estudian los efectos adversos, que son escasos y poco significativos. Existe un predominio de riesgos (exposición a medicación innecesaria, con potenciales efectos adversos) frente a beneficios (posibilidad de mejoría en el seguimiento de algunos pacientes, pero datos contradictorios y no consistentes). No existen estudios de evaluación de costes.

Estimación del impacto de futuros estudios: sería necesario la realización de estudios con mejor definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA y excluir posible asma del lactante), intervención (principalmente budesonida a dosis habituales de 200–400 mcg/12 h), tiempo (de mantenimiento del corticoide nebulizado) y variables clínicas de interés (tiempo de ingreso y reingresos) con mayor tamaño muestral.

Corticoides orales

Volumen de la evidencia: existen 13 ECA con calidad media-alta (9 estudios presentaron una calidad $\geq 4/5$) y publicados entre 1969 y 2009.

Pacientes: el tamaño muestral es pequeño en la mayoría de los estudios. Solo 3 estudios superan los 100 pacientes por rama en los GI y GC: 113 frente a 117¹⁰³, 305 frente a 295¹⁰⁴ y 200 frente a 200⁷⁷; en el resto oscila es GI entre 20–73 y el GC entre 18–74. La edad es <24 meses (salvo un ECA en <36 meses)¹⁰³. Siete estudios especifican primer episodio de BA^{77,104–109}, que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población. Tres estudios consideran infecciones exclusivas por VRS. Siete ECA son en niños hospitalizados^{107,109–114}, 4 en urgencias^{77,104,105,108}, uno en atención primaria¹⁰⁶ y uno en urgencias y hospitalizados¹⁰³.

Intervención: 2 corticoides orales: 9 con prednisolona^{103,105–107,109–111,113,114} y 4 con dexametasona^{77,104,108,112}. Se han usado diferentes dosis e intervalos: prednisolona entre 1–2 mg/kg/día cada 12 o 24 h (en el ECA más antiguo dosis de 15 mg/kg/día y con pauta descendente en una semana¹¹⁰) y dexametasona (0,5–1 mg/kg/día con pauta descendente en 3–5 días o 1 mg/kg/dosis única¹⁰⁴). La duración del tratamiento osciló entre una dosis¹⁰⁴ y 5

Tabla 3 Tabla simplificada de tratamiento: CORTICOIDES

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95% (p)	Comentarios
Corticoides nebulizados									
<i>Corticoides nebulizados vs placebo o cuidados habituales</i>									
Carlsen ⁹⁵ 1988 Beclometasona, 100 mcg/ 6 hs (2 sem) y 100 mcg/12 hs (6 sem)	22	22	H	Tiempo 1er episodio broncoconstricción (sem)	4	DM	3,5	(p = 0,035)	2/5 (c,d); Mayoría no BA habituales, sino asma del lactante
				Episodios broncoespasmo	9	DM	-4,5	(p < 0,005)	
				Tiempo broncodilatadores (sem)	20	DM	-13	(p < 0,005)	
Reijonen ⁹⁶ 1996 Budesonida, 500 mcg/12 hs (8 sem) y 250 mcg/12 hs (8 sem)	34	32	H	≥ 1 episodio sibilancias a 16 sem	47%	RAR	30%	8 a 53	2/5 (a,d); No diferencias significativas entre grupos cuando se excluyen pacientes atópicos
				≥ 2 episodios sibilancias 16 sem	40%	RAR	21%	2 a 43	
				Ingreso por broncoespasmo	43%	RAR	30%	10 a 50	
Richter ⁹² 1998 Budesonida 1 mg/12 hs (5 días) y 0,5 mg/12 hs (6 sem)	21	19	H	Cambio puntuación clínica (máx9)	-1	DM	-1	(p = 0,92)	4/5 (a,b,c,d); < 12 meses con primer episodio BA. La única diferencia estadísticamente significativa es desfavorable a la intervención
				Prevalencia sibilancias 6 meses	79%	RAR	4%	-22 a 30	
				Reingreso p. respiratoria 6 meses	10,5%	IAR	39,5%	14 a 65	
Fox ⁹⁷ 1999 Budesonida 200 mcg MDI/12 hs (8 sem)	26	28	H	Síntomas a los 12 meses	50	IAR	34%	19 a 59	3/5 (a,c,d); No explicación farmacológica para el empeoramiento en el GI (no consistente con otros estudios)
				Ingreso a los 12 meses	25%	RAR	5%	-19 a 28	
Cade ⁹³ 2000 Budesonida 1 mg/12 hs (14 días)	83	82	H	≥ 1 episodio sintomático en 12 m	99%	RAR	0%	-3 a 3	4/5 a,c,d,e); < 12 meses con primer episodio BA VRS+
				Reingreso pat respiratoria en 12 m	18%	RAR	2%	-14 a 10	
Callen Blecua ¹⁰² 2000 Beclometasona, 250 mcg/ 12 hs (3 meses)	47	47	AP	Episodios de sibilancias 15 m	66%	IAR	3%	-16 a 22	3/5 (a,b,d); No modifica los episodios de sibilancias durante los 3 meses de tratamiento ni durante los 12 meses de seguimiento
				> 3 episodios sibilancias 15 m	21%	RAR	7%	-9 a 22	

Kajosaari⁹⁸ 2000										
Budesonida 500 mcg/8 hs (7 días)	40	41	H	Tto inhalador asma a 2 años	37%	RAR	19%	-0,6 a 38	1/5 (d); En lactantes muy pequeños y con dosis de budesonida elevadas para la práctica habitual	
Budesonida 500 mcg/8 hs (2 m)	36	41	H	Tto inhalador asma a 2 años	37%	RAR	24,3%	5 a 43		
Wong⁹⁹ 2000										
Fluticasona 150 mcg/12 hs MDI (3 m)	24	24	H	Tos nocturna	86%	IAR	2%	(p>0,05)	4/5 (a,c,d,e); La única diferencia estadísticamente significativa tiene interés clínico relativo y no consistente con el resto de resultados	
				Días con síntomas en 12 m	83,5%	IAR	0,5%	(p>0,05)		
				Uso broncodilatadores/corticoides	33%	RAR	25%	3 a 47		
Chao¹⁰⁰ 2003										
Budesonida 1 mg/12 hs	18	18	H	Puntuación clínica 5 días ingreso	No diferencias significativas en ningún día					1/5 (d)
Budesonida 1 mg+Terbuta 5 mg/12 hs	21	16	H	Puntuación clínica 5 días ingreso	No diferencias significativas en ningún día					
Bentur⁹⁴ 2005										
Dexametasona 0,25 mg + Adrenalina 1 mg/6 hs (hasta alta)	29	32	H	Cambio puntuación clínica ingreso-alta	6,1	DM	5,8	(p>0,05)	4/5 (a,b,c,d); 3-2 meses con primer episodio BA VRS+. La única diferencia significativa (tiempo de ingreso menor en prematuros) debe interpretarse con cautela en el análisis de subgrupos, condicionado por un tamaño muestral muy pequeño	
				Recurrencia ingresos en 3 m	44%	RAR	2,4%	-22 a 27		
				Recurrencia sibilancias en 3 m	53%	RAR	1,4%	-23 a 26		
Corticoides nebulizados vs salbutamol										
Gómez y López¹⁰¹ 2007										
Dexametasona 2 mg + Salbut 1,5 mg/ 4 hs(6 dosis o hasta ausencia disnea)	25	24	U	Desaparición disnea en 24 hs	75%	IAB	21%	2 a 40	3/5 (b,c,d)	
				Tiempo ingreso en urgencias (hs)	18,7	DM	-3	(p>0,05)		
Corticoides orales										
Corticoides orales vs placebo (con o sin broncodilatadores)										
Connolly¹¹⁰ 1969										
Prednisolona 15 mg/día1, 10 mg/día 2 y 3, 5 mg/día 4 y 5, 2,5 mg/día 6 y 7	47	48	H	Días síntomas en ingreso	5,5	DM	0,49	(p>0,5)	3/5 (a,c,d)	

Tabla 3 (continuación)

Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95% (p)	Comentarios
Daugbjerg¹¹¹ 1993 Prednisolona 4–6 mg/Kg/ día 1 y 1,6 a 2,6 mg/Kg/ días 2 y 3 + placebo nebulizado + terbutalina nebulizada	31	27	H	Fracaso del tratamiento Días hospitalización Puntuación clínica media en 5 días o hasta alta (máx 12)	52% 4,1 3,1	RAR DM DM	36% –0,6 –0,9	13 a 59 (p = 0,04) (p = 0,08)	3/5 (a,b,d); Se incluyen también a niños con asma. No mejores resultados con grupo que incorpora corticoides orales, sino inhalados (placebo oral + budesonida nebulizada + terbutalina nebulizada)
Klassen¹¹² 1997 Dexametasona 0,5 mg/Kg/ día 1, 0,3 mg/Kg/día 2 y 3 + salbutamol nebulizado 0,15 mg/Kg/4 hs	35	32	H	Cambio en RDAI a 24 hs Cambio en RDAI a 60 hs	–1,6 –2,0	DM DM	–0,2 –0,4	(p = 0,74) (p = 0,66)	4/5 (a,b,c,d)
Van Woensel¹¹³ 1997 Prednisolona 1 mg/Kg cada 12 hs (7 días)	27	27	H	Cambio puntuación clínica a 3 d Días hospitalización en ventilados	–0,6 17	DME DME	–0,6 –6	–1,2 a –0,1 –10,2 a –1,8	4/5 (a,b,c,d); Mayor interés la magnitud de menos días de hospitalización en BA ventilados, pero subgrupo de pacientes muy pequeño
Berger¹⁰⁵ 1998 Prednisolona 1 mg/Kg/dosis cada 12 hs (3 días)	20	18	U	Mejoría clínica a 7 días Síntomas respiratorios recurrentes a 2 años	94% 28,4%	RAR IAR	–4,4% 7,1%	–21 a 14 –41 a 27	3/5 (a,b,c); 1–18 meses con primer episodio BA
Bülow¹¹⁴ 1999 Prednisolona 2 mg/Kg/día (5 días)	73	74	H	Días hospitalización N° noches con tos a las 6 sem Diagnóstico asma al año	4 7 64%	RAR DM RAR	0,4 1 6%	(p > 0,05) (p > 0,05) (p > 0,05)	4/5 (a,b,c,d); En ingresados por infección respiratoria VRS+, no sólo BA
Goebel¹⁰⁶ 2000 Prednisolona 2 mg/Kg/día cada 12 hs (5 días) + salbutamol vía oral	24	24	AP	Cambio puntuación clínica entre día 0 y 2 Hospitalización	2,7 8,3%	DM IAR	1,3 8,3	(p < 0,05) –10 a 27	4/5 (a,b,c,d); < 24 meses con primer episodio de BA. No diferencias tampoco a 3 y 6 días
Van Woensel¹⁰⁷ 2000 Prednisolona 1 mg/Kg/día 12 hs (7 días)	24	23	H	Sibilancias durante 1er año Sibilancias persistentes 5 años	48% 31%	IAR IAR	2% 11,2%	–26 a 30 –16 a 38	4/5 (a,b,c,d); < 24 meses con primer episodio de BA VRS+

Schuh¹⁰⁸ 2002 Dexametasona 1 mg/Kg/día 1 y 0,6 mg/Kg/días 2 a 5 + salbutamol, 3 veces/día (5 días)	36	34	U	Variación RACS a 4 hs RACS ≤ 5 a 4 hs Hospitalización a 4 hs Uso adicional corticoides	-3,2 24% 44% 22%	DM IAB RAR RAR	-1,8 24% 25% 22%	(p = 0,029) 2 a 45 4 a 45 7 a 36	5/5 (a,b,c,d,e); 2-23 meses con primer episodio de BA VRS+ moderada-grave. Dexametasona oral es eficaz para evitar la hospitalización a corto plazo (4 hs), pero no efecto a medio plazo
Csonka¹⁰³ 2003 Prednisolona 2 mg/Kg/día cada 12 hs (3 días)	113	117	U/H	Medicación adicional para asma Hospitalización > 3 días Síntomas > 3 días	18% 68% 39%	IAR RAR RAR	19% 20% 21%	4 a 34 3 a 37 9 a 32	5/5 (a,b,c,d,e); Lactantes con cualquier dificultad respiratoria inducida por virus, sin especificar tipo de enfermedad y/o virus responsable
Zhang¹⁰⁹ 2003 Prednisolona 1 mg/Kg/día (5 días)	28	24	H	Sibilancias a 1 m Sibilancias a 12 m Días hospitalización	83% 58% 5	RAR RAR DM	8% 8% 1	-14 a 30 -19 a 35 (p = 0,7)	3/5 (a,b,d); < 12 meses con primer episodio de BA
Corneli¹⁰⁴ 2007 Dexametasona 1 mg/Kg (1 dosis)	305	295	U	Hospitalización tras 4 hs Cambios en escala RACS Cambios en escala RDAI Cambios en SatO2(%) Cambios en FC(lpm) Cambios temperatura(°C)	40% -4,8 -4,8 0,9 -5 -0,2	RAR DAR DAR DAR DAR DAR	-1.3% -0,5 -0,5 -0,6 -8 -0,4	-9,2 a 6,5 -1,3 a 0,3 -1 a -0,1 -1 a -0,1 -12 a -5 -0,6 a -0,3	5/5 (a,b,c,d,e); < 12 meses con primer episodio de BA Las diferencias significativas encontradas son clínicamente irrelevantes y debido al gran tamaño muestral. Aunque el estudio se centra en medidas de efecto a corto plazo (4 hs), es esperable su ausencia de efecto a medio-largo plazo (como se evidenció en los pacientes que ingresaron)
Plint⁷⁷ 2009 Dexametasona 6 dosis (1 mg/kg en urgencias y 0,6 mg/kg/día y 5 días) + Adr nebulizada (2 nebulizaciones 3 ml cada 30 min)	200	201	U	Hospitalización en 7 días Cambio RDAI a 60 min (máx 17) Cambio FC a 60 min Tiempo hasta alta (hs)	26,4% -1,65 -3,24 5,3	RAR DM DM RAR	-9,3% -0,85 8,54 -0,7	(p < 0,001) (p < 0,001) (p = 0,02)	5/5 (a,b,c,d,e); 6-12 meses con primer episodio de BA moderado. Otros dos grupos de intervención (Dx oral + placebo nebulizado y Placebo oral + Adr nebulizada) sin diferencias significativas respecto a GC (placebo oral + placebo nebulizado)

Tabla 3 (continuación)									
Comparación Autor año	GI	GC	E	Medida de efecto	RGC	EE	Efecto*	IC95% (p)	Comentarios
Corticoides parenterales									
Corticoides parenterales vs placebo									
Dabbous ¹¹⁸ 1966 Prednisona IM 5 mg/Kg/d cada 12 hs día 1 y 2,5 mg/Kg/d cada 12 hs día 2	22	22	H	Puntuación clínica Tiempo hospitalización (hs)	No diferencias (4 semanas) 124	DM	-24	(p > 0,05)	2/5 (a,c); Patologías diferentes a BA e intervención no común (incluyendo Adr subcutánea y tetraciclina)
Leer ¹¹⁹ 1969 Betametasona 0,4 mg/Kg IM o IV (dosis inicial) y posteriores 0,22 mg/Kg/ 12 hs IM (6 dosis)	148	149	H	Signos de dificultad respiratoria Necesidad antibioterapia	No diferencias significativas 42%	RAR	-6,5%	(p > 0,05) -17 a 5	4/5 (a,b,c,d); Patologías diferentes a BA e intervención no común en nuestros días (6 dosis corticoide IM)
Tal ¹²⁰ 1983 Dexametasona 0,3 mg/Kg IM (dosis inicial) y 0,1 mg/Kg/ 8 hs (3 días) Dexametasona 0,3 mg/Kg IM (dosis inicial) y 0,1 mg/Kg/ 8 hs (3 días) + Salb nebulizado + Salb oral	8 8	8 8	H H	Mejoría puntuación clínica Fallo terapéutico (no mejora 48 h) Mejoría puntuación clínica Fallo terapéutico (no mejora 48 h)	-1,35 50%	DM IAR	0 12,5%	(p > 0,05) (p > 0,05)	3/5 (a,b,d); Potencial ventaja de la combinación dexametasona IM y salbutamol (nebulizado + oral), pero resultados con reserva: pocos pacientes, no se diferencia asma y BA y excesiva dosis de salbutamol
Springer ¹²¹ 1990 Hidrocortisona 1 mg/Kg/h IV hasta puntuación clínica < 6; dp prednisona oral 2 mg/Kg/día hasta alta	25	25	H	Mejoría puntuación clínica	No diferencias significativas en ningún momento (0, 1, 2, 3, 4 ó 5 días)			(p > 0,05)	3/5 (a,c,d)
Roosevelt ¹¹⁵ 1996 Dexametasona 1 mg/Kg/día IM (3 días)	65	53	H	Tiempo de resolución Visitas al médico	12%	HR IAR	1,3 24%	0,9 a 1,3 (p = 0,01)	3/5 (a,c,e); < 12 meses con primer episodio de BA. El aumento visitas al médico en la mayoría de visitas por causas no respiratorias
De Boeck ¹¹⁶ 1997 Dexametasona 0,3 mg/12 hs IV día 1 y 0,015 mg/Kg/24 hs días 2 y 3	14	15	H	Mejoría puntuación clínica Días hospitalización	No diferencias 6,6	DM	-0,6	(p > 0,05) (p > 0,05)	3/5 (a,c,d); < 24 meses con primer episodio de BA VRS+

Buckingham¹²² 2002 Dexametasona 0,5 mg/Kg/ dosis IV cada 12 hs (4 días)	22	19	H	Cambios cuantificación VRS día 2	1,58	DM	-0,53	(p = 0,03)	4/5 (a,b,d,e); Escaso interés clínico
				Cambios cuantificación VRS día 7	1,78	DM	-5,69	(p = 0,07)	
Van Woensel¹²³ 2003 Dexametasona 0,15 mg/Kg/ 6 hs IV (2 días)	37	46	UCI	Días ventilación mecánica	8,5	DM	-1,6	-3,8 a 0,8	4/5 (a,b,c,d); < 24 meses con infección de vías bajas grave por VRS (con necesidad de ventilación mecánica). En el subgrupo de BA se encuentran diferencias significativas en días de ventilación mecánica (4,9±0,5 vs 9,2±1,6; p = 0,02) y días de oxigenoterapia (7,7±0,9 vs 11,3±1,6; p = 0,048). Estos resultados post-hoc deben interpretarse con reserva
				Días ingreso UCI	9,9	DR	-0,7	-3,4 a 1,8	
				Días ingreso en hospital	14,9	DR	1	-2,8 a 4,7	
				Días oxigenoterapia	10,9	DR	-0,9	-3,9 a 2,1	
Kuyucu¹²⁴ 2004 Adr nebulizada 3 mg y 0,6 mg/Kg Dexametasona IM a 15 min	23	11	AP/U	FC y FR a 120 min	Sin diferencias			(p > 0,05)	2/5 (a,c); Una dosis única de dexametasona IM añadida a broncodilatadores nebulizados da lugar a mejor medida de eventos en la fase tardía (5° día), pero clínicamente muy poco relevantes
				Puntuación RDAI 5° día (máx17)	2,9	DM	-0,6	(p = 0,02)	
Salb nebulizado 0,15 mg/Kg y 0,6 mg/Kg Dexametasona IM a 15 min	23	12	AP/U	FC y FR a 120 min	Sin diferencias			(p > 0,05)	
				Puntuación RDAI 5° día (máx 17)	3,4	DM	-0,9	(p = 0,01)	
Teeratakulpisarn¹¹⁷ 2007 Dexametasona 0,6 mg/Kg IM (1 dosis)	89	85	H	Tiempo hasta resolución dificultad respiratoria (puntuación ≤3)	39	DM	-11,8	-4 a -20	4/5 (a,b,c,d); 1-24 meses con primer episodio de BA
				Duración oxigenoterapia (hs)	36,5	DR	-14,9	-5 a -24	
				Duración hospitalización (hs)	67,6	DR	-13,4	-3 a -24	

Para las siglas ver pie de [tabla 1](#).

*En **negrita** se indican las diferencias estadísticamente significativas en la estimación de efecto.

días. En el ECA de Plint et al⁷⁷ se usa conjuntamente con adrenalina nebulizada.

Comparación: con placebo (suero fisiológico, con o sin broncodilatadores).

Medidas principales: son variables, pero principalmente cambios en escala clínica durante el tratamiento y días de hospitalización.

Tiempo: principalmente, el seguimiento de las medidas de interés se realizó durante el tiempo de tratamiento agudo (1–5 días). En un ECA se estudió el ingreso en los 7 días⁷⁷ y en 3 ECA se consideró la presencia de sibilancias/asma al año^{109,114} y a los 5 años¹⁰⁷.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: 7 ECA no encuentran diferencias. El resto encuentran diferencias significativas a favor del GI, siendo las de más interés clínico la reducción en la tasa de hospitalización: de un 9,3% en los 7 días tras el tratamiento (en utilización conjunta con adrenalina nebulizada)⁷⁷, de un 20% > 3 días (en población no exclusiva de BA)¹⁰⁸ y de un 25% a las 4 h (en pacientes con BA moderada-grave)¹⁰³; en un ECA se encontró una disminución de 6 días de hospitalización en BA con ventilación mecánica¹¹³. En el ECA de mayor tamaño muestral y calidad se encontraron diferencias significativas mínimas en variables subrogadas (RDAI, SatO₂, FC y temperatura) a las 4h, pero no a medio-largo plazo¹⁰⁴; estas diferencias son clínicamente irrelevantes y consecuencia del gran tamaño muestral.

Existen 2 RS^{12,26} sobre los corticoides sistémicos (vía oral, intramuscular o intravenoso) en el tratamiento de la BA que se comentarán en el capítulo de corticoides parenterales.

Consistencia entre estudios: es escasa, si bien en los 4 ECA de mayor calidad (5/5) se obtiene algún resultado significativo, en 3 casos con dexametasona^{108,77,104} y en uno con prednisona¹⁰³. Los 2 recientes ECA publicados en *N Engl J Med* con dexametasona oral (sola¹⁰⁴ o combinada con adrenalina nebulizada⁷⁷) ofrecen conclusiones diferentes, en base al efecto sinérgico del broncodilatador.

Precisión de las estimaciones: es escasa, condicionada por el tamaño muestral (salvo en el estudio de Cornelli et al¹⁰⁴), pero mejora en los resultados expuestos en la RS¹².

Estimación de sesgos: existe riesgo de sesgos intermedio, derivados de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse indirecta en general, si bien los 4 ECA de mayor calidad^{77,103,104,108} (más actuales y con adecuado tamaño muestral) encuentran diferencias significativas en el uso de corticoides orales en urgencias (principalmente si mantenidos 3 o 5 días) en relación con sintomatología y hospitalización. Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (7 de los 13 ECA incluían primeros episodios), y en todo caso serían representativos de los pacientes atendidos a nivel hospitalario y de urgencias. Las dosis y pautas de administración de los corticoides orales son suficientes para evaluar la intervención.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes con diferencias significativas corresponden a lactantes atendidos en urgencias, cuya diferencia es más patente cuando se usan varias dosis en los primeros 3–5 días^{103,108} que una dosis aislada¹⁰⁴. Posteriormente se

incluyen algunos comentarios de interés derivados de la RS sobre corticoides sistémicos^{12,26}.

Balance riesgo-beneficio-coste: en 5 ECA se estudian los efectos adversos, que son escasos y poco significativos. Existe equilibrio entre riesgos (potenciales, aunque poco constatados por el escaso tiempo de aplicación) y beneficios (diferencias significativas en niños atendidos en urgencias con corticoides orales durante 3–5 días, principalmente). No existen estudios de evaluación de costes.

Estimación del impacto de futuros estudios: podrían ser necesarios nuevos estudios para definir el papel de la dexametasona oral, sola o en combinación con broncodilatadores. Este ha sido el objetivo de los 2 últimos ECA publicados^{77,104}, si bien presentan una buena definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA y excluye posible asma del lactante), intervención (dexametasona a dosis habituales) y variables clínicas de interés (a corto y medio plazo).

Corticoides parenterales

Volumen de la evidencia: existen 10 ECA con calidad media-baja (4 estudios presentaron una calidad 4/5) y publicados entre 1966 y 2007.

Pacientes: el tamaño muestral de los estudios es, en general, pequeño, (GI entre 8–148 y GC entre 8–149 pacientes). La edad es <24 meses (salvo un ECA en que es <30 meses) y algunos no incluyen el periodo neonatal. Tres estudios especifican primer episodio de BA^{115–117}, que son los estudios que permiten no considerar asma del lactante entre la población. Tres estudios consideran infecciones exclusivas por VRS. Ocho ECA son en niños hospitalizados^{115–122}, uno en UCI¹²³ y uno en urgencias y atención primaria¹²⁴.

Intervención: 4 corticoides parenterales IM o IV (7 dexametasona^{115–117,120,122–124}, uno betametasona¹¹⁹, uno hidrocortisona¹²¹ y uno prednisona¹¹⁸). Las dosis de dexametasona oscilaron entre 0,6–1 mg/kg/día cada 6, 12 o 24 h. La duración del tratamiento osciló entre una dosis y 3 días.

Comparación: con placebo (suero fisiológico).

Medidas principales: son variables, pero principalmente cambios en escala clínica durante el tratamiento.

Tiempo: principalmente, el seguimiento de las medidas de interés se realizó durante el tiempo de tratamiento agudo (1–5 días).

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: 6 ECA no encuentran diferencias. El resto encuentran pequeñas diferencias estadísticas y con marginal valor clínico: –0,9 de cambio en puntuación RDAI¹²⁴ y mayores cambios en la cuantificación de VRS entre los días 1 y 7¹²². El ECA de Roosevelt et al¹¹⁵ encuentra un 24% más de visitas al médico (aunque de causa no respiratoria principalmente)¹¹⁵. El estudio de Teeratakulpisarn et al¹¹⁷ es el único que encuentra mejoría en el tiempo de resolución de la dificultad respiratoria, hospitalización y oxigenoterapia.

Existen 2 RS (con metanálisis): el estudio de Garrison et al²⁶ incluye un total de 6 ECA en los que se comparan corticoides sistémicos (vía oral, intramuscular o intravenoso) frente a placebo en lactantes <24 meses con BA o con infección por VRS. Existe una importante heterogeneidad en las pautas de tratamiento, tanto en tipo de corticoides y

dosis (se transformaron a dosis equivalentes de prednisona y oscilaron entre 0,6–6,3 mg/kg/día y dosis totales entre 3–18,9 mg/kg). El análisis de resultados de días de hospitalización y duración de síntomas de forma independiente no daban resultados significativos, por lo que los autores deciden unir ambas medidas en los 6 ECA, asumiendo que son equivalentes (lo que resulta discutible, como medida conjunta) y se obtiene una DMP de $-0,43$ días (IC del 95%: $-0,81$ – $-0,05$). Este resultado pierde la significación estadística cuando solo se consideran los 4 ECA con adecuada aleatorización (DMP = $-0,35$ días, IC del 95%: $-0,84$ – $-0,14$) y los 4 ECA con adecuada exclusión de sibilancias previas (DMP = $-0,29$ días, IC del 95%: $-0,71$ – $-0,13$). A pesar de la diferencia pequeña en la duración de la hospitalización a favor del GI, el artículo extrapola un beneficio global de 51.600 días de ingreso al año en Estados Unidos²⁶. La otra medida significativa encontrada es la mejora en la puntuación clínica a las 24 h, obtenida de 3 ECA y que refleja una DMP de $-1,60$ (IC del 95%: $-1,92$ – $-1,28$). Sin embargo, las limitaciones del estudio hacen que se deban tomar con reserva los resultados, dado que la posterior RS de la Cochrane¹², que incluye ya 13 ECA (con 1.198 pacientes, considerando 10 ECA en hospitalizados y 3 ECA en urgencias) en los que se comparan corticoides sistémicos (vía oral, intramuscular o intravenoso) frente a placebo en lactantes <30 meses con BA, no encuentra diferencia en la duración de hospitalización (analizado en 7 ECA) ni en la puntuación clínica de gravedad (analizado en 8 ECA). La única diferencia significativa fue un ligero beneficio en la duración de la estancia en los casos VRS+ (DMP $-0,67$ días; IC del 95%: $-1,11$ – $-0,24$), en contraposición a los datos procedentes de estudios in vitro. Con fines de comparación se calculó la dosis de corticoide equivalente a la prednisona (enfoque no exacto, pues no considera las diferencias farmacológicas). Esta RS ha sido descatalogada recientemente de la Cochrane.

Consistencia entre estudios: existe consistencia en una ausencia de efecto clínico significativo, a excepción del estudio de Teeratakulpisarn et al¹¹⁷ y el de Roosevelt et al¹¹⁵.

La ausencia de diferencias en la RS¹² a nivel global, también se confirma en cualquiera de los subgrupos analizados (edad, antecedentes de sibilancias, etiología viral, dosis diaria de corticoides y dosis total). Así pues, existe evidencia de buena calidad (9/13 ECA con escala Jadad ≥ 4) que apoya la ausencia de efecto de los corticoides sistémicos para disminuir la duración del ingreso, la puntuación clínica y el porcentaje de niños que requieren ingreso hospitalario por BA. Además, la magnitud de cualquier potencial beneficio es pequeña y de relevancia clínica dudosa.

Precisión de las estimaciones: es escasa, condicionada por el tamaño muestral, pero mejora con los resultados expuestos en la RS¹².

Estimación de sesgos: existe un alto riesgo de sesgos, derivados de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la posible interacción de casos de BA y de casos con asma del lactante, fisiopatológicamente diferentes.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse indirecta, dado el pequeño número de ECA en cada subanálisis de la RS, la marcada heterogeneidad de los ECA (tamaño muestral, edad pacien-

tes, intervenciones —tipo y dosis de corticoides— y medidas de resultado) y la dirección conflictiva del potencial beneficio. Los pacientes parecen apropiados, aunque en algunos trabajos pueden haberse incluido niños con asma (3 de los 10 ECA incluían primeros episodios).

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes son representativos de los atendidos en el medio hospitalario, por lo que la aplicación al paciente ambulatorio de los resultados observados es dudosa. Los resultados deben interpretarse con cautela, pero todo apunta a que el tratamiento con corticoides no es beneficioso y, además, faltan datos sobre posibles efectos adversos (apenas notificados y examinados inadecuadamente).

Balance riesgo-beneficio-coste: en 6 ECA se estudian los efectos adversos, escasos y sin diferencias significativas entre grupos. Existe equilibrio entre riesgos (potenciales, aunque poco constatados por el escaso tiempo de aplicación) y beneficios (escasos, con poca relevancia clínica y no consistentes). No existen estudios de evaluación de costes.

Estimación del impacto de futuros estudios: sería necesaria la realización de estudios con mejor definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA y excluir posible asma del lactante), intervención (principalmente dexametasona entre 0,6–1 mg/kg/día IM) y variables clínicas de interés (tiempo de ingreso y reingresos) y con mayor tamaño muestral.

Ribavirina

Es el único tratamiento específico en la BA, dado que la ribavirina es un agente antivírico para la infección por VRS. Las recomendaciones iniciales de la AAP Committee on Infectious Diseases¹²⁵ del año 1996 consideraban el uso de la ribavirina entre 3–7 días en aquellos niños con infección por VRS (confirmada o sospechosa) grave y/o que precisaran ventilación mecánica, así como en aquellos niños con enfermedades de base que pudieran tener mayor riesgo de complicaciones asociadas por el VRS. Si bien es a partir de 2003 cuando ya no se recomienda debido a su alto coste, eficacia dudosa y potencial efecto teratogénico en embarazadas.

Volumen de la evidencia: existen 13 ECA con calidad media-alta (8 estudios presentaron una calidad $\geq 4/5$)^{126–134} y 4 estudios de cohortes (anidados en ECA en algún caso)^{135–138} publicados entre 1983 y 2002.

Pacientes: el tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 5–41 y GC entre 9–21 pacientes). Solo 4 ECA especifican la edad de los pacientes: <12 meses¹³³, <36 meses¹²⁹ y entre 1–33 meses^{128,136}. Todos los estudios especifican que se trate de infecciones por VRS (BA, neumonía u otras) y en 8 se concreta que sean infecciones graves (que requieran soporte respiratorio generalmente). Todos los estudios son en niños hospitalizados (en 7 de ellos ingresados en cuidados intensivos^{126,127,130,132,133,137,139} y en un compartiendo asistencia en domicilio¹²⁹).

Intervención: ribavirina aerosolizada cuya dosis se especifica bien en dosis por kg de peso (10 mg/kg¹⁴⁰, 0,82 mg/kg/h¹²⁸ y 6 g¹³⁴) o bien como concentración (habitualmente 20 mg/ml). El tiempo de aerosolización oscila entre 12, 16, 18 y 21 h. La duración del tratamiento oscila entre 3 (preferente), 5–7 días, o bien se especifica

que hasta extubación. En 4 estudios la aplicación de la ribavirina se realiza en pacientes en ventilación mecánica^{130,132,133,139}.

Comparación: en los ECA con placebo (suero fisiológico o agua destilada^{126-130,132}). En 2 ECA se compara la dosis estándar (20 mg/ml durante 18 h) con la dosis alta y fraccionada (60 mg/ml durante 2 h y 3 veces al día)^{139,141}. En los estudios de cohorte frente a tratamiento conservador^{137,138} o frente a no tratamiento^{135,136}.

Medidas principales: muy variables, por ejemplo: cambio de puntuación clínica, tiempo de hospitalización, pruebas de función pulmonar, etc. En los estudios de cohortes se valoran también los procesos respiratorios a medio-largo plazo, entre los 18 meses y los 10 años^{135,136,138}.

Tiempo: generalmente el seguimiento es a corto plazo: durante el ingreso y hasta 7 días. Un ECA considera medidas de interés hasta un año¹³⁴, siendo los estudios de cohortes los que valoran a más largo plazo, entre los 18 meses y los 10 años^{135,136,138}.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: ocho estudios no encuentran diferencias. Los 2 estudios de Rodríguez et al^{128,136} encuentran diferencias significativas a favor del GI, bien como mejoría en puntuación clínica y SatO₂ en el ingreso¹²⁸ o como menor tasa de procesos respiratorios a los 3 años¹³⁶. Los 2 ECA de Hall et al^{126,127} encuentran diferencias significativas en la puntuación clínica, pO₂ y eliminación de VRS, similar al de Groothuis et al¹²⁹ y Englund et al¹⁴¹. El estudio de Smith et al encuentra¹³⁰ diferencias en el tiempo de hospitalización y soporte respiratorio. De los 4 estudios de cohortes, solo el de Edell et al¹³⁸ encuentra menor tiempo de hospitalización y menos episodios de hiperreactividad bronquial en la evolución.

No existen evidencias de que la utilización de ribavirina pueda reducir la mortalidad de nuestra población de estudio, tal como se deduce de los distintos ECA publicados, así como de las 2 RS: la inicialmente publicada en Archives of Pediatric Adolescent Medicine en 1996 por Randolph y Wang²⁷ y la reciente publicada en Colaboración Cochrane en 2007 por Ventre et al²¹ (actualización de una previa publicada por los mismos autores en el año 2000²²).

El estudio de Randolph y Wang²⁷ incluye un total de 8 ECA en los que se compara ribavirina nebulizada con placebo en niños con infección del tracto respiratorio inferior por VRS, de características heterogéneas y con muestras pequeñas y de calidad regular-baja. No se pudo demostrar diferencias significativas en ninguna de las medidas analizadas, bien primarias (mortalidad e insuficiencia respiratoria) o secundarias (tiempo de hospitalización, necesidad de ventilación mecánica y/o oxigenoterapia, mejoría clínica o función pulmonar). La revisión posterior de Ventre et al²¹ incluye 11 ECA en los que se compara ribavirina nebulizada con placebo en lactantes y niños con infección del tracto respiratorio inferior por VRS y, que ha diferencia de la anterior²⁷, tiene mayor calidad metodológica y realiza una revisión de la literatura en múltiples bases de datos (no solo en Medline como la anterior). Se consideran medidas de efecto del proceso agudo (mortalidad, incidencia de insuficiencia respiratoria, tiempo de hospitalización, dependencia de ventilación mecánica y/o oxigenoterapia, función pulmonar) y del seguimiento (recurrencia de síntomas respiratorios y/o sibilancias, estado de oxigenación, función pulmonar). La

única diferencia significativa encontrada es un menor tiempo de ventilación mecánica (DME = -1,79 días, IC del 95%: 3,37 - -0,21); destacar también una cierta mejoría en el tiempo de hospitalización (DME = -1,90 días, IC del 95%: -4,59 - 0,90) y menor probabilidad de deterioro respiratorio (OR = 0,37, IC del 95%: 0,12 - 1,18), sin diferencias significativas. Es preciso recordar los problemas de administración, efectos secundarios, costes económicos y teratogenicidad de la ribavirina.

Consistencia entre estudios: existe consistencia intermedia entre estudios: globalmente, los estudios se dividen casi numéricamente entre no favorables y favorables a la intervención, si bien con medidas de resultado diferentes. En los 3 ECA de mayor calidad (5/5) se obtiene en un caso algún resultado significativo a favor del GI¹²⁸, pero no en los otros dos^{131,133}. Un ejemplo de inconsistencia clara son los beneficios sobre la mecánica pulmonar: en pacientes no intubados es sorprendente la mejoría detectada a los 7 días¹³¹, hallazgos no detectados en niños intubados con esta enfermedad¹³⁹.

Precisión de las estimaciones: es escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios, aunque mejora con los resultados expuestos en la RS²¹, siguen siendo intervalos de confianza amplios, por lo que no pueden excluir que la intervención incremente el riesgo en algunas variables.

Estimación de sesgos: existe un riesgo de sesgos alto, derivado de la baja calidad de la mayoría de los estudios, así como de la consideración de infecciones por VRS en algunos estudios (en la mayoría de los estudios se trata de infecciones de vías respiratorias inferiores por VRS de distinta gravedad, no exclusivamente BA). El uso de agua como placebo resulta perjudicial en un GC, pues se aplica una solución aerosolizada más hipotónica que el suero fisiológico y con más riesgo de broncoespasmo (lo que puede favorecer el efecto potencialmente beneficioso de ribavirina en dichos ECA).

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado en la RS (de escaso impacto clínico), el pequeño tamaño de los ECA y la heterogeneidad de las medidas de efecto. Los pacientes están muy definidos: pacientes hospitalizados (principalmente en cuidados intensivos) con afectación grave por infecciones por VRS (si bien no exclusivamente BA). Las dosis y pautas de administración de la ribavirina están bien definidas para evaluar la intervención (mejor en los que se compara con suero fisiológico que con agua destilada).

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes son representativos de los atendidos en cuidados intensivos, por afectación grave de la infección VRS. El efecto observado tiene un escaso impacto clínico, por lo que no podemos predecir la magnitud de la respuesta al tratamiento si se considera quizás su potencial utilización en pacientes con infecciones respiratorias graves por VRS y/o en pacientes de alto riesgo (prematuros, enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía hemodinámicamente significativa, inmunodeprimidos). Un estudio prospectivo sobre 750 niños con infección de vías respiratorias inferiores por VRS incluidos en la base de datos del grupo PICNIC¹⁴² no encontró ningún beneficio significativo (en hospitalización, tiempo de ventilación mecánica, ingreso en cuidados intensivos o mortalidad) por el uso de ribavirina en

prematuros, niños con cardiopatía congénita o enfermedad pulmonar crónica.

Balance riesgo-beneficio-coste: en 7 estudios se estudian los efectos adversos (en la mayoría no existen o no presentan importancia clínica). Existe un predominio de los riesgos (problemas de administración, efectos secundarios y teratogenicidad de la ribavirina) sobre los beneficios (cierta mejoría en algunas variables, no consistente entre los estudios y marginal en la mayoría de los casos), sin perder en cuenta los costes económicos de su administración (es un medicamento caro).

Estimación del impacto de futuros estudios: sería necesario la realización de estudios con mejor definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA grave que requiera cuidados intensivos y excluir posible asma del lactante y otras infecciones por VRS) e intervención (dosis, intervalo, tiempo y modo de aplicación de la ribavirina aerosolizada), variables clínicas de interés homogéneas (tiempo de ingreso y ventilación mecánica, mortalidad) y mayor tamaño muestral. Sería interesante también valorar los efectos a largo plazo en un ECA multicéntrico en el que se incorporen protocolos de manejo estricto del soporte respiratorio a los pacientes (criterios de intubación, de aporte de oxigenoterapia, de admisión o alta de cuidados intensivos, etc).

Antibióticos

Las GPC y estudios de revisión no recomiendan el uso de antibióticos a menos que haya preocupación por una complicación como la neumonía bacteriana secundaria u otra sobreinfección^{30,143}. Esta conclusión se basa en trabajos que indican que existe un bajo riesgo de bacteriemia en los niños con BA y fiebre, tanto en estudios retrospectivos (0–3,7%) como prospectivos (1–2%), lo que supone un riesgo aún inferior al de los niños con fiebre sin enfermedad vírica reconocible (que oscila entre 2–7%). Cuando se confirma una infección bacteriana en niños con BA es más frecuente que sea una infección de orina, siendo infrecuente la presencia de bacteriemia y/o meningitis². Es frecuente la asociación BA y otitis media aguda (más del 50% de los pacientes en algunas series^{144,145}); aunque el VRS puede ser causa de otitis media aguda, no es posible diferenciar de una sobreinfección bacteriana y su tratamiento es el habitual, dado que la otitis no afecta el curso de la BA. Sí se ha demostrado que los pacientes con BA grave que requieren ventilación mecánica presentan riesgo elevado de coinfección bacteriana^{146,147}.

Sin embargo, los niños con BA reciben con frecuencia antibioterapia por la presencia de fiebre, por ser lactantes muy pequeños y/o ante la sospecha de sobreinfección bacteriana². Aunque existen evidencias de que la infección por VRS no predispone a la sobreinfección bacteriana¹⁴⁸ se ha estimado que entre el 57–81% de los lactantes diagnosticados de BA reciben antibióticos¹⁴⁹. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de los antibióticos, no solo en la BA sino también en la neumonía por VRS^{150,151}.

Volumen de la evidencia: existen 4 ECA de calidad media-baja (solo un estudio con calidad 4/5¹⁵¹), publicados entre 1966 y 2007.

Pacientes: el tamaño muestral es pequeño en 3 ECA (GI entre 12–72 y GC entre 9–64 pacientes); solo el estudio multicéntrico de Klein et al¹⁵² presenta un amplio tamaño muestral (234 vs. 114), pero con una baja calidad (con 65% de pérdidas en el seguimiento). Los criterios de inclusión de los pacientes son muy diferentes en edad y sintomatología. Solo un ECA concreta infecciones por VRS¹⁵³, pero el resto incluyen pacientes con entidades diferentes a la BA. Todos los estudios son en niños hospitalizados.

Intervención: antibióticos diversos, bien vía oral (amoxicilina oral¹⁵⁴, claritromicina¹⁵³, cefpodoxima o amoxicilina-clavulánico¹⁵²) o intravenosa (ampicilina o penicilina¹⁵¹). La duración del tratamiento oscila entre 6 días¹⁵¹ y 3 semanas¹⁵³.

Comparación: con placebo en 3 ECA^{151,153,154} y frente a otro antibiótico en un ECA¹⁵².

Medidas principales: se han usado diferentes variables: eficacia clínica, eficacia bacteriológica, hospitalizaciones, condensación radiológica, etc.

Tiempo: todos realizan seguimiento durante el ingreso. Dos ECA consideran variables a medio plazo (rehospitalizaciones)^{151,153}.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: 3 ECA no encuentran diferencias significativas^{151,152,154}. El estudio de Tahan et al¹⁵³ encuentra diferencias significativas en menor tiempo de hospitalización y oxigenoterapia y menor número de readmisiones, pero es un estudio con grandes limitaciones (dudoso método de aleatorización, pérdidas de un 30% y sin análisis por intención de tratar) y escasa potencia, debido al pequeño tamaño muestral.

Una reciente RS publicada en 2007 por Spurling et al⁷ solo considera el ECA de Field et al¹⁵⁴; aunque se cita otro estudio (Mazumder 2006), parece referirse a una comunicación personal, pues no encontramos ninguna referencia al mismo en bases de datos. Por tanto, es una RS con limitaciones metodológicas importantes, con pequeño tamaño muestral (54 pacientes) y dudosa potencia para demostrar diferencias en la duración de síntomas y/o cultivo bacteriano en garganta.

Consistencia entre estudios: es muy escasa, debido a la heterogeneidad de los pacientes, antibióticos utilizados y variables de interés. De hecho, la RS solo considera el ECA publicado en 1966 por Field et al¹⁵⁴, al ser el único que cumplía los criterios de inclusión.

Precisión de las estimaciones: es escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios y no mejora con la RS⁷, dado que solo se considera un ECA.

Estimación de sesgos: existe un alto riesgo de sesgos, derivados del pequeño tamaño muestral y de la heterogeneidad global (tipo de antibiótico, duración, tipo de población, variables consideradas, etc) y consideración de distintas patologías respiratorias (no solo BA).

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia aportada por estos estudios debe considerarse indirecta, ya que ni la población ni la intervención son apropiadas. Las medidas de efecto tienen escaso impacto clínico, pues las únicas diferencias significativas encontradas están pendientes de confirmación dadas las limitaciones del estudio del que proceden¹⁵³.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes son muy heterogéneos y atendidos en el medio hospitalario. El efecto observado tiene un escaso impacto

clínico. Aún así, con la información clínica disponible no está recomendada la administración sistemática de antibióticos en estos pacientes (como corresponde a una enfermedad de etiología vírica) y su indicación únicamente está justificada ante la presencia de un foco bacteriano documentado (otitis media aguda, neumonía, sinusitis, infección de orina, etc), principalmente en BA graves que precisen ventilación mecánica. Conviene plantear el potencial efecto anti-inflamatorio e inmunomodulador de los macrólidos en la BA VRS+¹⁵³; si bien, el efecto beneficioso de claritromicina en la BA parece de interés clínico marginal y podría relacionarse con la coexistencia de bacterias atípicas¹⁵⁵.

Balance riesgo-beneficio-costes: se constatan los efectos adversos solo en un ECA¹⁵². Existe un predominio de riesgos (uso inapropiado de medicación antibiótica, favoreciendo la exposición innecesaria y sus consecuencias sobre resistencias bacterianas, efectos adversos y costes) sobre beneficios (posibilidad de tratar pacientes con infección bacteriana, pero son infrecuentes y no graves en su mayoría: principalmente infección de orina). No hay estudios de costes.

Estimación del impacto de futuros estudios: es poco probable que se hagan estudios aleatorizados en un futuro comparando el tratamiento con antibiótico frente a placebo en niños con BA. Solo podrían considerarse en pacientes seleccionados (BA graves que requieren ventilación mecánica o con cardiopatías congénitas cianógenas, por el mayor riesgo de coinfecciones) y/o para confirmar el aparente efecto beneficioso de la claritromicina.

Suero salino hipertónico

La combinación en la BA de edema de la pared de las vías respiratorias, desprendimiento de restos de tejido necrótico, aumento de la producción de moco y deterioro en la eliminación de secreciones bronquiales produce una obstrucción de vías respiratorias, hiperinsuflación, atelectasia y deterioro del intercambio gaseoso. Como el edema de las vías respiratorias y el taponamiento por moco son características patológicas predominantes en la BA, puede ser beneficiosa cualquier modalidad terapéutica que pueda reducir estas alteraciones anatomopatológicas y mejorar la eliminación de las secreciones de las vías respiratorias.

Se ha observado que la solución salina hipertónica aumenta la depuración mucociliar de los pacientes normales y patológicos (asma, bronquiectasias, fibrosis quística y patologías rinosinuales). Los mecanismos de actuación del SS hipertónico son: romper los enlaces iónicos dentro del gel del moco, con lo que se consigue disminuir su viscosidad y elasticidad; provocar un flujo osmótico de agua hacia el interior de la capa de moco, con lo que se rehidrata y mejora su reología; estimular la movilidad filial mediante la liberación de prostaglandina E2; reducir el edema de la pared, al absorber agua de la mucosa y submucosa; e inducir el esputo y la tos.

Volumen de la evidencia: existen 4 ECA con calidad alta (todos presentaron una calidad $\geq 4/5$), publicados entre 2002–2007. Tres de los ECA están elaborados por el mismo grupo de estudio (con similares ventajas y limitaciones en su análisis)^{156–158}.

Pacientes: el tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 21–47 y GC entre 20–49 pacientes). La edad es ≤ 24 meses¹⁵⁶, ≤ 18 meses¹⁵⁹ o ≤ 12 meses^{157,158}.

Aunque todos los pacientes presentaron BA solo uno define claramente los criterios¹⁵⁹, si bien en todos se excluyeron los pacientes con un episodio anterior de sibilancias; no se concreta etiología por VRS (tasa de positividad al VRS entre 69–87%). Tres ECA son en niños hospitalizados^{157–159} y uno en atención primaria¹⁵⁶.

Intervención: con SS hipertónico (SS 3%) nebulizado a dosis de 4 ml (en 3 estudios)^{157–159} o 2 ml (en un estudio)¹⁵⁶. Salvo en el estudio de Kuzik et al¹⁵⁹, en el resto se administra con broncodilatadores, bien 1,5 mg de adrenalina^{157,158} o 5 mg de terbutalina¹⁵⁶. La administración es con nebulizadores de chorro con O₂, salvo el estudio de Tal et al¹⁵⁸ que es con nebulizador ultrasónico. Las dosis se repitieron preferentemente cada 8 h, si bien también se consideran cada 6 h¹⁵⁹ o con dosis iniciales más frecuentes¹⁵⁸. La duración del tratamiento es de 5 días o bien hasta el alta.

Comparación: con SS fisiológico (SS 0,9%).

Medidas principales: tiempo de hospitalización en pacientes hospitalizados^{157–159} y tasa de hospitalización en pacientes ambulatorios¹⁵⁶. Como medida secundaria se considera la diferencia en la puntuación clínica de gravedad (basada en la escala de Wang⁴³).

Tiempo: el seguimiento de las medidas de efecto es de 3 días o hasta el alta.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: un ECA no encuentran diferencias¹⁵⁹. Dos ECA encuentran diferencias significativas de puntuación clínica en los días 2 y 3 (pero no en el día uno)^{156,158} y una diferencia en los días de hospitalización¹⁵⁷.

En la RS de la Colaboración Cochrane publicada en 2008 por Zhang et al²³, se incluyen estos 4 ECA. El SS3% usado junto a broncodilatadores ofrece los siguientes resultados: a) La duración de la hospitalización se podría disminuir en casi un día (25,9% reducción respecto al GC), diferencia que podría tener un importante impacto económico (dada la prevalencia de la BA); b) El estado clínico (puntuación) en los 3 primeros días podría mejorar un 20% respecto al GC; ese efecto parece ser mejor en pacientes ambulatorios que en ingresados (en los que solo se alcanza una diferencia estadísticamente significativa el segundo día de ingreso). Aunque se constató un reducción del 33% en la tasa de hospitalización en el ECA con pacientes ambulatorios¹⁵⁶, no fue estadísticamente significativo por la pequeña muestra (65 pacientes).

Consistencia entre estudios: la consistencia es importante, tanto en el diseño de los estudios como en la dirección de los resultados. La mejoría en los días de hospitalización y en la puntuación clínica en los 3 primeros días se constata también en la RS que incluye estos 4 ECA²³.

Precisión de las estimaciones: es escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios, pero correcta en los resultados expuestos en la RS²³.

Estimación de sesgos: existe riesgo intermedio de sesgos por el pequeño tamaño muestral, que condiciona que no tenga el poder estadístico suficiente para encontrar diferencias en algunas medidas (ej. tasa de hospitalización). No hay análisis por intención de tratar en 3 de los 4 ECA^{156–158} (si bien el número de retiradas después de la aleatorización fue pequeño, por lo que existe poca probabilidad de sesgo) y ni control de las cointervenciones con broncodilatadores (en 3 ECA y en el restante¹⁵⁹ el uso de broncodilatadores ocurre hasta en el 60% de la población).

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia aportada por estos estudios puede ser considerada directa, pues la población e intervención se han definido bien y son apropiadas y las medidas de efecto (disminución del tiempo de hospitalización y sintomatología) son de interés clínico. Su resultado es consistente en los ECA individuales y en la RS.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: la validez externa es correcta, tanto en BA hospitalizados como ambulatorios. La evidencia de los estudios presentados permite considerar el SS3% (usado junto a broncodilatadores) como un tratamiento efectivo y seguro en los lactantes con BA.

Balance riesgo-beneficio-coste: en todos los ECA se confirma la ausencia de efectos adversos. Aunque no se han constatado efectos adversos, no es posible descartarlos dado el pequeño tamaño muestral alcanzado. El efecto secundario teórico y conocido de la nebulización de solución salina hipertónica es el broncoespasmo agudo, que no se constata en estos ECA, posiblemente porque la administración conjunta con broncodilatadores evitaría cualquier efecto broncoconstrictor.

La relación entre riesgos (no constatado), beneficios (en días de hospitalización, mejoría clínica en los 3 primeros días y potencial disminución de la hospitalización según la RS) y costes (prácticamente nulo, salvo la adquisición del nebulizador) es francamente favorable.

Estimación del impacto de futuros estudios: sería conveniente definir en ECA de mayor tamaño muestral el papel del SS3% aislado (y su potencial efecto broncoconstrictor), así como comparar la eficacia del SS3% frente a SS3% más broncodilatadores. Son necesarios ECA grandes adicionales para evaluar la eficacia de SS3% nebulizado para prevenir la hospitalización entre los pacientes ambulatorios con BA, así como para determinar el intervalo de dosificación (cada 8h o más frecuente). Asimismo, ECA que comparen la administración con nebulizadores de chorro (generan aerosoles con diámetro más pequeño) o con nebulizadores ultrasónicos (inducen el esputo más eficientemente).

Inmunoglobulinas

La inmunoglobulina frente a VRS y los anticuerpos monoclonales humanizados frente al VRS (palivizumab) se han estudiado preferentemente en la prevención de la infección aguda en lactantes de alto riesgo, pero su papel en la infección ya establecida ha sido menos explorado.

Volumen de la evidencia: existen 4 ECA de calidad media-alta, publicados entre 1987–97. Tres ECA realizados por el mismo grupo de trabajo^{160–162}; los últimos publicados simultáneamente, uno de ellos en población sana¹⁶² y otro en población con factores de riesgo¹⁶¹.

Pacientes: el tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 17–51 y GC entre 18–52 pacientes). En todos los casos son niños <2 años con infección por VRS (BA, neumonía, etc); en un estudio se especifica niños ≤ 10 kg¹⁶⁰ y en otro bien en ≤ 6 meses (sin patología de base) o en ≤ 12 meses (con patología de base)¹⁶³. Los ECA con inmunoglobulina intravenosa son en niños hospitalizados^{160–162} y el de inmunoglobulina aerosolizada en cuidados intensivos¹⁶³.

Intervención: inmunoglobulina IgG, bien intravenosa (dosis entre 1,5–2 g/kg durante 12 h)^{160–162} o en aerosol (0,1 g/kg)¹⁶³. La duración del tratamiento se limita a una dosis.

Comparación: placebo (albúmina en el caso de los estudios con inmunoglobulina intravenosa).

Medidas principales: días de hospitalización y de soporte respiratorio, principalmente.

Tiempo: durante el ingreso, salvo el estudio de Hemming¹⁶⁰ que realiza seguimiento hasta 6 semanas.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: no hay diferencias significativas en los ECA con inmunoglobulina intravenosa, salvo presencia de mayor título de anticuerpos neutralizantes frente VRS¹⁶⁰, que no se correlacionó con variables de interés clínico. El ECA con inmunoglobulina aerosolizada encuentra menos apneas en el tercer día (pero no el día 1, 2, 6 o 7) y menos necesidad de presión positiva, con mínimo valor clínico¹⁶³. Los efectos se valoran durante la administración del tratamiento y hospitalización, no a más largo plazo.

Consistencia entre estudios: es aceptable entre los distintos ECA en cuanto a no apoyar su utilización. En una RS de la Colaboración Cochrane publicada en 2006 por Fuller et al²⁰ y que incluye estos 4 ECA no se pudo realizar metanálisis por la escasez de estudios, la falta de mediciones comparativas y la gran heterogeneidad de los resultados evaluados; pero no se apoya el uso en BA.

Precisión de las estimaciones: es escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios.

Estimación de sesgos: existe riesgo moderado de sesgos, derivados del pequeño tamaño muestral y de la consideración de que los 3 ECA con inmunoglobulina intravenosa han sido financiados por la industria farmacéutica^{160–162}.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado con inmunoglobulina intravenosa (sin interés clínico) y aerosolizada (escaso interés, basado en un único ECA). Los pacientes incluyen pacientes con patologías con VRS diferentes a BA. Las dosis y pautas de administración de la inmunoglobulina son suficientes para evaluar la intervención.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: la muestra de pacientes es representativa de nuestro medio, en lactantes con infección respiratoria por VRS (entre ellas BA) moderada-grave y/o con factores de riesgo. En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, los estudios presentados permiten no considerar su uso en estos pacientes.

Balance riesgo-beneficio-coste: se constatan los efectos adversos en 3 ECA: solo destaca, en el caso de la inmunoglobulina aerosolizada, que se observa marcado aumento de la salivación en la primera hora de la administración. El balance entre riesgos (potenciales), beneficios (no constatados) y costes (elevados) es desfavorable.

Estimación del impacto de futuros estudios: es improbable que futuros estudios modifiquen la evidencia disponible, dados los resultados y que el último ECA fue publicado hace más de una década.

Tratamiento del fracaso respiratorio

Oxigenoterapia

Es necesario administrar oxígeno suplementario en los pacientes hipóxicos, si bien no existe consenso sobre el punto de corte crítico. En el compendio resumen de National

Guideline Clearinghouse sobre BA⁵, las 3 GPC recomiendan la oxigenoterapia cuando la SatO₂ cae por debajo de un umbral, con pequeñas diferencias: <90% (AAP)², <91% (CCHMC)⁴, o ≤92% (SIGN)³. También existen pequeñas diferencias respecto a cuándo se debe retirar el suplemento de oxígeno: si SatO₂ >90% con mínima dificultad respiratoria y adecuada ingesta oral (AAP)² o si SatO₂ >94% (CCHMC)⁴. A medida que el curso clínico mejora no es necesario la monitorización continua de la SatO₂^{2,4}.

En la GPC de la AAP se considera el punto de corte de SatO₂ en 90%, por debajo del cual se indicaría aportar suplemento de oxígeno y por encima suspenderlo (si presenta mínima dificultad respiratoria y adecuada pauta de alimentación). Este punto de corte es inferior al publicado en otras publicaciones y cuyo potencial beneficio es disminuir la necesidad de hospitalización por ese criterio y el potencial perjuicio es proveer una inadecuada oxigenación¹⁶⁴. Según la curva de disociación de la hemoglobina si la SatO₂ es >90% implica que grandes incrementos de paO₂ se asocian con pequeños aumentos en SatO₂; por el contrario, si la SatO₂ es <90% un pequeño descenso de la paO₂ se asocia con importante descenso de la SatO₂.

El mayor control de la SatO₂ se ha citado como uno de los motivos de que las tasas de hospitalización en la BA se haya incrementado en los últimos años, sin cambio significativo en la mortalidad. Es necesario estandarizar los puntos de corte de la SatO₂ con importancia para la hospitalización y la diferencia mínima clínicamente importante de esta medida de resultado.

Soporte respiratorio

En el manejo de la BA puede ser necesario soporte respiratorio, bien para el manejo de las apneas recurrentes o para el fracaso respiratorio. Se han utilizado distintas modalidades de soporte respiratorio en la BA (ventilación con presión positiva intermitente^{165–167}, CPAP^{168,169}, presión extratorácica negativa¹⁷⁰, ventilación de alta frecuencia¹⁷¹ y oxigenación con membrana extracorpórea^{172,173}), pero no se han estudiado con el diseño de ECA que permita comparar su eficacia y/o seguridad.

En aquellos pacientes con hipoxia y/o hipercapnia refractarias y secundarias a una BA grave está indicada la realización de ventilación asistida. No existen sin embargo evidencias claras sobre cuál es la modalidad ventilatoria de elección. Se ha propuesto el uso de CPAP o BiPAP como una alternativa o paso intermedio, antes de la ventilación invasiva, de forma particular en aquellos pacientes con crisis de apnea frecuentes. La CPAP contribuye a disminuir el trabajo respiratorio, prevenir atelectasias y mejorar la distribución de gases en vías aéreas con obstrucción. Cuando se requiere ventilación mecánica, la mayoría de los autores prefieren modos ventilatorios controlados por presión, con frecuencias bajas, tiempos inspiratorios cortos, espiración prolongada y picos de presión lo más bajos posible, para tratar de minimizar el riesgo de atrapamiento y prevenir el barotrauma, aun a expensas de provocar una hipercapnia (hipercapnia permisiva). Las técnicas de ventilación no invasiva han mostrado un alto porcentaje de éxito en la BA, habiéndose estudiado distintos parámetros que pueden predecir el éxito o el fracaso de la técnica¹⁷⁴.

En aquellos casos que no responden a la ventilación mecánica convencional existe información a favor del uso de la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), principalmente en el caso de neumonías por VRS que desarrollan un síndrome de distrés respiratorio agudo. Finalmente, en los casos refractarios a todas las modalidades anteriores, se ha comprobado que la ECMO puede ser beneficiosa, con altas tasas de supervivencia, aunque con una morbilidad significativa^{175–177}.

Apenas se han estudiado las distintas modalidades de soporte respiratorio en la BA con un diseño experimental. Es en el caso de la CPAP donde encontramos algunos recientes estudios al respecto.

Volumen de la evidencia: existen 4 estudios: un ECA aleatorizado con diseño cruzado¹⁷⁸ y 3 estudios observacionales unicéntricos^{179–181}, publicados entre 2006–08.

Pacientes: el tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 6–53 y GC entre 6–68 pacientes). En todos los casos son BA <12 meses de intensidad moderada-grave (no se especifica etiología), salvo en el estudio de diseño cruzado de Martínón et al¹⁸¹ que incluye entre 1–24 meses. Los estudios observacionales son con ingresados en cuidados intensivos y el ECA en niños hospitalizados.

Intervención: CPAP (más manejo estándar)^{178,179}; en 2 estudios del mismo grupo también asocia intervención con heliox (70/30)^{180,181}. La aplicación de la CPAP era con cánula binasal¹⁷⁹ o Infant Flow^{178,180,181} a dosis inicial de 5 cmH₂O (y aumentos hasta 8–10 cmH₂O). La duración del tratamiento es hasta mejoría o empeoramiento (y criterios de ventilación invasiva).

Comparación: con manejo estándar (líquidos intravenosos y suplementos de O₂ mediante gafas nasales o mascarilla); en un estudio observacional de diseño cruzado se compara CPAP-heliox con CPAP-aire oxígeno¹⁸¹.

Medidas principales: son muy variables: puntuación clínica, FR, medidas gasométricas y tiempo de hospitalización.

Tiempo: seguimiento a corto plazo: entre 12–48 h. En el estudio de diseño cruzado se estudian las variables a los 30 min de aplicación de cada intervención¹⁸¹.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: los 4 estudios encuentran diferencias significativas, pero en variables subrogadas (medidas gasométricas) y a corto plazo y que no se corresponden con mejoría en la duración del ingreso.

Consistencia entre estudios: en general es favorable a la intervención, pero limitado por la validez de los estudios y variables de interés consideradas.

Precisión de las estimaciones: es escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios.

Estimación de sesgos: existe riesgo elevado de riesgos, derivados de las limitaciones propias de los estudios observacionales, pequeño tamaño muestral, variables primarias subrogadas y a corto plazo. En el ECA de diseño cruzado no hubo cegamiento.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, mayoritariamente basado en pequeños cambios en parámetros gasométricos (principalmente paCO₂ y SatO₂), sin correlación con otras medidas de mayor impacto clínico (ingreso y duración). Aunque los pacientes parecen apropiados (BA grave en <1–2 años

ingresados en cuidados intensivos) y la administración de CPAP (en algunos estudios con heliox) es reproducible, los resultados proceden básicamente de estudios observacionales, con los potenciales sesgos reseñados.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes son representativos de las BA moderadas-graves que precisen soporte respiratorio en cuidados intensivos. Con la información clínica disponible no podemos predecir los casos que se pueden beneficiar del tratamiento, pero se sugiere el potencial beneficio de la aplicación conjunta de CPAP y heliox en BA grave, pudiendo evitar intubación/ventilación mecánica.

Balance riesgo-beneficio-coste: en los 3 estudios observacionales se estudian los efectos adversos y no se constatan. El balance de riesgos (método de ventilación no invasiva, sin efectos adversos constatados) y beneficios (mejoría clínica y gasométrica a corto plazo) puede ser favorable en las BA moderada-graves, especialmente por la posibilidad de evitar intubación y ventilación mecánica de estos pacientes. No existen estudios de evaluación de costes.

Estimación del impacto de futuros estudios: sería deseable la realización de ECA con mayor tamaño muestral y que incluyan variables clínicas de interés (tiempo de ingreso, mortalidad) además de las variables subrogadas (clínicas y gasométricas a corto plazo). Además debe valorarse el efecto de su utilización con heliox.

Heliox

El heliox es una mezcla gaseosa (de helio y oxígeno) de menor densidad que el aire y se ha empleado con éxito en el tratamiento sintomático de múltiples enfermedades respiratorias de tipo obstructivo (inicialmente para aliviar obstrucciones de vías respiratorias superiores). Aunque están disponibles distintas mezclas, la más habitual es la proporción de 79% de helio y 21% de oxígeno. Así, cuando el nitrógeno del aire se sustituye por helio, disminuye la resistencia de las vías aéreas debido a la menor densidad de los gases inspirados y se requiere menos energía mecánica para la ventilación pulmonar. Al sustituir el nitrógeno del aire inspirado por helio, que tiene una densidad 7 veces menor, se obtiene una mezcla gaseosa con menor densidad que el aire ambiente, disminuye el número de Reynolds y el flujo es más laminar. Esto hace que disminuya la resistencia de la vía aérea y se reduzca el trabajo respiratorio del paciente. Es por ello que el heliox se utiliza principalmente en entidades médicas que impliquen una disminución en el diámetro de las vías respiratorias (y, por consiguiente, una mayor resistencia de las vías respiratorias), como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, disfunción de cuerdas vocales, crup y, también, en BA. El heliox puede mejorar el intercambio gaseoso, la ventilación pulmonar y, debido a su alto coeficiente de difusión, también la eliminación de CO₂.

Volumen de la evidencia: existen 3 ECA¹⁸²⁻¹⁸⁴ con calidad media (2 estudios presentaron una calidad 4/5) publicados entre 1998 y 2006. Se encuentran también 2 estudios prospectivos intervencionales no aleatorizados^{185,186} y un estudio de casos¹⁸⁷

Pacientes: el tamaño muestral es muy pequeño (GI entre 10-48 y GC entre 9-48 pacientes). Todos los estudios consideraron pacientes <24 meses (los 2 ECA más recientes población de menor edad: <9 meses¹⁸³ y <3 meses¹⁸⁴). En todos los estudios, salvo uno, se especifica la etiología por VRS. Todos los estudios son en niños hospitalizados en cuidados intensivos, salvo uno en urgencias¹⁸⁶

Intervención: heliox-oxígeno a concentraciones variables en los distintos estudios (entre 50/50 y 79/21). En algún ECA se especifica que se administra en cámara de Hood durante un tiempo variables (entre 20 min y 1 h). En un estudio se especifica administración cada 15 min¹⁸⁷, pero no en los restantes estudios. La duración del tratamiento no se especifica.

Comparación: con aire-oxígeno.

Medidas principales: cambio de puntuación clínica, principalmente, así como otras variables heterogéneas (gasométricas, intubación endotraqueal, ingreso, etc).

Tiempo: seguimiento a corto plazo (durante el ingreso).

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: 3 estudios no encuentran diferencias. Dos ECA encuentran mejoría en la puntuación clínica a corto plazo^{182,184}, de dudosa relevancia clínica. Un estudio observacional (no enmascarado y sin cegamiento) encuentra mejoría en los parámetros clínicos, pero sin mejora en los parámetros de la oxigenación¹⁸⁵.

Consistencia entre estudios: es escasa entre los 3 estudios experimentales (2 con diseño paralelo y uno con diseño cruzado) y los 3 observacionales (2 estudios prospectivos no aleatorizados y una serie de casos). Los 2 ECA de mayor calidad (4/5) encuentran datos discordantes^{183,184}. Los resultados discordantes de los estudios observacionales prospectivos pueden explicarse, en parte, por el hecho de que en un estudio el heliox se administra de forma continua (beneficio)¹⁸⁵ y en otro solo se utiliza como fuente de nebulización (no beneficio)¹⁸⁶.

Precisión de las estimaciones: es escasa, por el pequeño tamaño muestral de todos los estudios.

Estimación de sesgos: existe riesgo alto de sesgos, derivados de los propios sesgos de los tipos de diseños: mayor en los estudios observacionales que en los experimentales.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse indirecta debido al tipo y magnitud del efecto observado, basado en pequeños cambios clínicos y muy corto plazo, y discordantes. Aunque los pacientes parecen apropiados (BA grave en <2 años ingresados en cuidados intensivos) y la administración de heliox definida (aunque a variables concentraciones) los resultados significativos proceden de 2 ECA de pequeño tamaño muestral y de un estudio observacional.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes son representativos, principalmente, de las BA graves que ingresan en cuidados intensivos. Con la información clínica disponible se podría considerar su uso en pacientes seleccionados en estas circunstancias.

Balance riesgo-beneficio-coste: en 4 estudios se estudian los efectos adversos y se afirma que el heliox es muy seguro. El balance entre riesgos (medicación muy segura) y beneficios (mejoría clínica a corto plazo de dudosa relevancia clínica) es parcialmente favorable, pero muy

dependiente de los costes de su aplicación (no existen estudios).

Estimación del impacto de futuros estudios: sería necesaria la realización de ECA con mejor definición de pacientes (<12 meses con primer episodio de BA grave que requiera cuidados intensivos y excluir posible asma del lactante y otras infecciones por VRS), mejor definición de la intervención (concentración de la mezcla de helio-oxígeno, dosis, intervalo, tiempo y modo de aplicación), variables clínicas de interés homogéneas (tiempo de ingreso y ventilación mecánica, mortalidad) y mayor tamaño muestral.

Surfactante

La detección de alteraciones cualitativas y cuantitativas en el surfactante de lactantes con BA grave, constituye la base racional para la suplementación terapéutica de surfactante exógeno. El surfactante es una agente tensioactivo compuesto por proteínas y fosfolípidos que se produce en los neumocitos tipo 2, bien conocido en patología respiratoria neonatal para mejorar la estabilización alveolar al disminuir la tensión superficial. De sus 4 componentes proteicos (A, B, C, y D), 2 de ellos (A y D) tienen la capacidad de unirse a reconocidos marcadores en la superficie de bacterias y virus y facilitar su eliminación por el sistema inmune. Estas funciones también se han comprobado en el caso de la BA por VRS^{188,189}. En este sentido, no está claro si el uso del surfactante en BA por otros virus pudiera ser diferente.

Volumen de la evidencia: existen 3 ECA con calidad media (todos presentaron una calidad 3/5), publicados entre 1998 y 2002. Dos estudios son del mismo grupo de trabajo^{190,191}.

Pacientes: el tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 9–20 y GC entre 10–20 pacientes). Son pacientes con BA grave que precisan ventilación mecánica; no se especifica edad ni etiología vírica. Los 3 ECA en niños hospitalizados en cuidados intensivos.

Intervención: surfactante (2 porcino y uno bovino). Dosis de Curosurf a 50 mg/kg (2–3 dosis)^{190,191} y dosis de Survanta a 100 mg/kg (2 dosis, a 0 y 24 h)¹⁹². La duración del tratamiento es de 1–2 días, que corresponde al tiempo de aplicación de las 2 a 3 dosis.

Comparación: bien con no tratamiento^{190,191} o placebo¹⁹².

Medidas principales: días de ingreso en cuidados intensivos, días de ventilación mecánica y parámetros gasométricos (PaO₂ y paCO₂).

Tiempo: Seguimiento durante el ingreso.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: los 3 ECA encuentran diferencias significativas, bien datos de mejoría clínica (menos días de ingreso en cuidados intensivos y menos días de ventilación mecánica)^{190–192}, gasométricos (mejoría en paO₂ y paCO₂ a las 24 y 48 h)^{190,191} y/o de función pulmonar (mejoría índice ventilatorio, índice de oxigenación)¹⁹².

La RS de la Colaboración Cochrane publicada en 2006 por Ventre et al²⁴ incluye los 3 ECA comentados e identifica también algunos estudios en los que se evalúa el surfactante en niños con infecciones respiratorias inferiores, si bien no cumplen los criterios de inclusión para la RS, pues son

estudios con patologías respiratorias diversas en los que una proporción de la población son VRS–^{193–195}. Dado que en la RS el mayor efecto provenía del ECA que no incluía un protocolo para el manejo de la ventilación mecánica y otras terapias¹⁹⁰, se realizó un análisis de sensibilidad con los 2 ECA más homogéneos en estos aspectos (que incorporan estrategias de ventilación menos agresivas y protocolizan el uso de otras terapias de soporte)^{191,192}: a) días de UCI: en el global (3 ECA): DMP = –3,3 (–6,38–1,23); p = 0,04; en el análisis de sensibilidad (2 ECA): DMP = –1,81 (–2,42 – –1,19); b) días de ventilación mecánica: en el global (3 ECA): DMP = –2,6 (–5,34–0,18); p = 0,07; en el análisis de sensibilidad (2 ECA): DMP = 1,21 (1,67 – –0,75).

Consistencia entre estudios: es importante, tanto el diseño de los estudios como la dirección de los resultados van en la misma línea. Los datos son consistentes con los resultados de una actual RS que incluye estos 3 ECA²⁴.

Precisión de las estimaciones: es escasa, en parte por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios, pero mejora con los resultados expuestos en la RS²⁴.

Estimación de sesgos: el riesgo de sesgos es alto, en relación con el pequeño tamaño muestral de los ECA, la ausencia de enmascaramiento y no utilización de placebo en el GC en 2 de los ECA^{190,191}. Además los ECA incluyen pacientes VRS+ y VRS–, lo que puede variar la respuesta deseada al surfactante.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, pues los ECA individuales y el metanálisis constatan diferencias clínicas y gasométricas, con potencial interés clínico (2–3 días menos de ingreso en cuidados intensivos y 1–2 días menos de ventilación mecánica). Aunque los pacientes parecen apropiados (BA grave que precise ventilación mecánica), falta por definir la forma de aplicación del surfactante (en relación con la modalidad de soporte respiratorio).

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: la administración de surfactante en lactantes con BA grave que precisan ventilación mecánica parece una alternativa eficaz y segura, si bien los resultados provienen de 3 pequeños ECA de calidad limitada. Las evidencias existentes, aunque limitadas, sugieren un efecto beneficioso clínico y gasométrico, así como una mejoría de la función pulmonar, en las primeras 60 h de su aplicación. Cabe considerar si estas pruebas científicas son suficientes para la utilización de surfactante en los pacientes con BA grave por VRS que precisan ventilación mecánica.

Balance riesgo-beneficio-coste: en todos los ECA se confirma la ausencia de efectos adversos. La relación beneficio (menor días de ingreso en cuidados intensivos y necesidad de ventilación mecánica) y riesgo (nulo) es favorable en los casos de BA grave que precisan ventilación mecánica. No existen estudios de evaluación de costes al respecto, pero es preciso tener en cuenta que las preparaciones de surfactante (porcino, bovino, sintético) son caras.

Estimación del impacto de futuros estudios: se precisan ECA con mayor poder (mayor tamaño muestral) que conteste a la cuestión de surfactante (tipo, dosis e intervalo) y modalidad ventilatoria más adecuados y que considere también variables de efecto a más largo plazo. Conviene

realizar estudios de evaluación económica por el coste elevado del surfactante y el potencial beneficio de menos días de ingreso en cuidados intensivos.

Metilxantinas

Aproximadamente el 20% de los niños ingresados con BA padecen alguna forma de apnea. En ese caso el uso de metilxantinas (teofilina y cafeína) podría estar justificado, aunque no hay ECA al respecto. Los estudios disponibles hasta la fecha^{196,197}, no han encontrado efectos beneficiosos tras la administración de teofilina a estos pacientes. En una revisión realizada sobre el papel de las metilxantinas en la prevención o tratamiento de las apneas asociadas a la BA, solo se encuentra limitada evidencia de un estudio retrospectivo¹⁹⁸ y 2 casos clínicos^{199,200} (en un total de 10 pacientes) y en los que se percibe una favorable respuesta en la disminución de las pausas de apnea y prevención de la ventilación mecánica por apneas.

Humedad ambiental

A pesar de su uso prácticamente generalizado, sorprende que existan muy pocos estudios que evalúen el papel de la nebulización/humidificación templada en el tratamiento de la BA. En ellos no se ha demostrado que la nebulización/humidificación templada sea beneficiosa, y tampoco existen pruebas de que la humidificación en sí misma tenga ningún efecto positivo para estos pacientes, entre otras razones porque son pocas las gotas de vapor que alcanzan el tracto respiratorio inferior, donde se espera actúe licuando las secreciones². Por otra parte, no está muy claro si la humidificación es totalmente inocua en estos pacientes.

Óxido nítrico

No existen evidencias de que el óxido nítrico pueda ser beneficioso, ni como vasodilatador pulmonar, por la baja incidencia de hipertensión pulmonar en estos pacientes²⁰¹, ni tampoco por sus efectos broncodilatadores²⁰². Este tratamiento se reserva para BA graves refractarias a las modalidades convencionales de ventilación mecánica.

Fisioterapia

La fisioterapia actúa ayudando a los lactantes con BA a expulsar las secreciones y disminuir el esfuerzo respiratorio. Aunque se emplea de forma habitual en algunos países (ej. Francia), no existen evidencias directas que demuestren que la fisioterapia respiratoria sea beneficiosa en estos pacientes.

Volumen de la evidencia: existen 3 ECA con calidad media-baja, publicados entre 1985 y 2004.

Pacientes: el tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 16–44 y GC entre 16–46 pacientes). Son pacientes con BA clínica, con criterios poco definidos (no se especifica edad ni etiología vírica). Dos ECA son en niños hospitalizados^{203,204} y uno en cuidados intensivos²⁰⁵.

Intervención: fisioterapia respiratoria en distintas modalidades, que se describe como percusión, drenaje y

aspiración nasofaríngea^{203–205}. El intervalo de aplicación de la fisioterapia es 2 veces al día. La duración del tratamiento no se especifica.

Comparación: bien con ausencia de tratamiento o con aspiración nasofaríngea solo.

Medidas principales: cambios en puntuación clínica y duración del ingreso.

Tiempo: seguimiento durante el ingreso.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: los 3 ECA no encuentran diferencias significativas. La RS realizada en la Colaboración Cochrane en el año 2006 por Perrotta et al¹⁶ incluye los 3 ECA previos y no permite ofrecer un resultado cuantitativo procedente del metanálisis, pues los estudios originales no aportan valores combinables.

Consistencia entre estudios: hay ausencia de efecto en los 3 ECA controlados, así como en el metanálisis.

Precisión de las estimaciones: es escasa, por el pequeño tamaño muestral de la mayoría de los estudios. No había datos cuantitativos en la RS¹⁶ que permitieran mejorar la precisión.

Estimación de sesgos: existe un alto riesgo de sesgos en relación con el pequeño tamaño muestral de los ECA y la escasa definición de los grupos de inclusión-exclusión, así como de las diferentes intervenciones analizadas. Cabe considerar la ausencia de un placebo válido en los estudios y la selección de una variable de interés (duración del ingreso) con poca probabilidad de disminuir con la fisioterapia.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse indirecta debido a la calidad de los ECA, pobre definición de pacientes e intervención (distintas modalidades, pero principalmente basado en técnicas de vibración y percusión). Los resultados no son aplicables a enfoques que emplean técnicas más suaves de fisioterapia (aceleración pasiva del flujo espiratorio).

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: los pacientes no son representativos de BA (criterios indefinidos). Con la información clínica disponible se podría considerar que la fisioterapia no mejora la estancia hospitalaria ni la puntuación clínica de gravedad en lactantes con BA.

Balance riesgo-beneficio-costes: en todos los estudios se confirma la ausencia de efectos adversos, aunque en un estudio se afirma que un número indeterminado empeoraron momentáneamente durante la fisioterapia²⁰³. Existe un predominio de riesgos (estrés de su administración a un paciente con disnea, tiempo y personal para su administración) sobre beneficios (no diferencias en movilidad y limpieza de secreciones, ni en prevención de atelectasias). No hay estudios de costes.

Estimación del impacto de futuros estudios: se precisan ECA con mayor poder (mayor tamaño muestral), con mejor definición de la muestra (criterios de inclusión y exclusión) y de la intervención (para contestar si algún tipo de fisioterapia específico puede ser de ayuda, concretamente estudiar las técnicas de aceleración pasiva del flujo espiratorio) y con cegamiento del observador (dada la ausencia de un placebo válido para esta intervención). La selección de la variable resultado pasaría más por valorar el menor malestar posible (con puntuación clínica) y no tanto la duración del ingreso (la BA suele ofrecer un tiempo medio de ingreso de 3–4 días que resulta improbable que se modifique significativamente por la fisioterapia).

Otros tratamientos

Existen otros tratamientos para los que las evidencias existentes son anecdóticas o claramente insuficientes para establecer una recomendación en el momento actual, pero en las que nuevos estudios podrían aclarar su papel, aunque parecen poco justificados. Entre ellos destacarían: ketamina²⁰⁶, dimetil sulfóxido²⁰⁷, y algunos otros ECA que se comentan a continuación.

DNAsa recombinante humana

La DNAsa es un agente mucolítico que, al aplicarse nebulizado, actúa mejorando la eliminación de las secreciones de vías respiratorias. Ha sido demostrado que la DNAsa reduce la viscosidad del esputo, mejora la función pulmonar y reduce el número de exacerbaciones pulmonares en pacientes con enfermedad pulmonar moderada y ha sido especialmente utilizado en pacientes con fibrosis quística. Se asume un papel similar en la BA.

Volumen de la evidencia: existen 2 ECA de alta calidad, publicados ambos en 2001 y 2007.

Pacientes: Tamaño muestral aceptable (GI entre 40–111 y GC entre 35–111 pacientes). Pacientes <24 meses con BA VRS+ (en un estudio se especifica primer episodio de BA en <12 meses)²⁰⁸. Los 2 ECA en niños hospitalizados.

Intervención: DNAsa recombinante nebulizada 2,5 mg, bien cada 12 h (hasta el alta)²⁰⁸ o cada 24 h (5 días o hasta el alta)²⁰⁹.

Comparación: con placebo.

Medidas principales: tiempo de hospitalización y cambios en puntuación clínica, principalmente.

Tiempo: seguimiento durante el ingreso.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: La única diferencia significativa encontrada (mejoría evolución radiológica)²⁰⁹ es clínicamente irrelevante.

Consistencia entre estudios: es adecuada.

Precisión de las estimaciones: es correcta.

Estimación de sesgos: es bajo el riesgo de sesgos, si bien un estudio fue financiado por la industria farmacéutica²⁰⁸ (aunque se insiste en que el laboratorio no influyó en ningún apartado del estudio).

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse directa debido a la calidad de los ECA y adecuada definición de población e intervención.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: la muestra de pacientes es representativa de nuestro medio (lactantes <24 meses ingresados por BA VRS+). En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, los estudios presentados permiten considerar que no es útil la DNAsa recombinante nebulizada.

Balance riesgo-beneficio-coste: solo se constatan riesgos en un ECA²⁰⁸ y son escasos y de poca importancia. El balance entre riesgos (probables), beneficios (sin interés clínico) y costes (elevados) es desfavorable a la intervención.

Estimación del impacto de futuros estudios: es improbable que nuevos estudios cambien la evidencia actual, dado la calidad de los ECA y resultados negativos a la intervención. Solo cabe plantearse ECA en pacientes con BA más graves y/o con atelectasias.

Interferón

La producción de interferón (IFN) está disminuida durante la infección por VRS²¹⁰, de ahí su potencial interés terapéutico.

Volumen de la evidencia: existen 2 ECA de baja calidad, publicados ambos en 1993^{211,212}. También se detecta un ECA previo sobre IFN α 2a vía intranasal para infección por VRS, pero en población voluntaria de 18 a 55 años, no en la infancia²¹³.

Pacientes: el tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 11 y 16 y GC entre 11 y 36 pacientes). Son pacientes <24 meses con BA VRS+hospitalizados con cierta gravedad.

Intervención: IFN α 2a IM a 50.000 UI/kg/día (3 días)²¹² o 70.000 UI/kg/día (5 días)²¹¹.

Comparación: con placebo.

Medidas principales: cambios en puntuación clínica y tiempo de oxigenoterapia, principalmente. En un estudio se considera el tiempo hasta desaparición de VRS en 50% pacientes como medida secundaria²¹².

Tiempo: seguimiento durante el ingreso.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: la única diferencia significativa encontrada (cambios de puntuación a partir del segundo día)²¹² es clínicamente irrelevante (y sin relación con una menor diseminación viral) como para considerar un fármaco intramuscular de estas características en el tratamiento de la BA.

Consistencia entre estudios: es suficiente entre los 2 ECA. Sin embargo, no hay más estudios publicados desde 1993.

Precisión de las estimaciones: es escasa, por el pequeño tamaño muestral de los estudios.

Estimación de sesgos: existe riesgo alto de sesgos derivados de la baja calidad y pequeño tamaño muestral.

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse indirecta debido a la calidad de los ECA, si bien existe adecuada definición de población e intervención.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: la muestra de pacientes es representativa de nuestro medio (lactantes <24 meses ingresados por BA VRS+). En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, los estudios presentados permiten considerar que no es útil el IFN α 2a IM.

Balance riesgo-beneficio-coste: no se constatan efectos adversos en los 2 ECA. El balance entre riesgos (potenciales), beneficios (escasos y poco relevantes) y costes (elevados) es desfavorable a la intervención.

Estimación del impacto de futuros estudios: improbable.

Furosemida

Volumen de la evidencia: existen 2 ECA. El publicado por Van Beer et al en 1995 con calidad 3/5 (y 2 fases de intervención: en 28 pacientes con BA aguda y en 19 pacientes con sibilancias recurrentes)²¹⁴ y el publicado por Bar et al en 2008 con calidad 5/5²¹⁵.

Pacientes: el tamaño muestral de los estudios es pequeño (GI entre 10–16 y GC entre 10–18 pacientes). Son pacientes <18 meses con primer episodio de sibilancias en el contexto

de un catarro de vías altas. Un estudio está realizado en niños hospitalizados²¹⁵ y otro en urgencias²¹⁴.

Intervención: furosemida nebulizada, bien 10 mg en 10 min (1 dosis)²¹⁴ o 2 mg/kg/8 h (durante el ingreso)²¹⁵.

Comparación: con placebo.

Medidas principales: variables, como puntuación clínica, tiempo de hospitalización, pruebas de función pulmonar, etc.

Tiempo: seguimiento durante el ingreso. Los cambios de puntuación clínica se consideran a los 30–60 min.

Intensidad del efecto o fuerza de la asociación: ningún estudio encuentra diferencias significativas.

Consistencia entre estudios: es suficiente.

Precisión de las estimaciones: escasa, por el pequeño tamaño muestral de los estudios.

Estimación de sesgos: existe riesgo alto de sesgos por el pequeño tamaño muestral. El estudio de Bar et al²¹⁵ es de alta calidad, pero con tamaño pequeño (calculado para demostrar una diferencia de 3 en el RDAI y puede ser pequeño para el resto de medidas).

Grado de relación con la pregunta clínica: la evidencia existente puede considerarse parcialmente directa, debido a la calidad de los ECA, con aceptable definición de población e intervención.

Validez externa y aplicabilidad de la evidencia: la muestra de pacientes es representativa de nuestro medio (lactantes <18 meses con primer episodio de sibilancias en el contexto de un catarro de vías altas). En cuanto a la aplicabilidad de los resultados, los estudios presentados permiten considerar que no es útil la furosemida nebulizada.

Balance riesgo-beneficio-coste: no se constatan efectos adversos en los 2 ECA, pero tampoco beneficios en su aplicación. No existen estudios de evaluación de costes.

Estimación del impacto de futuros estudios: debería considerar un ECA de las características del de Bar et al²¹⁵, pero con mayor potencia estadística (ampliando tamaño muestral).

Montelukast

Un reciente ECA multicéntrico de calidad²¹⁵, realizado en lactantes <24 meses hospitalizados con primer episodio de BA moderada-grave confirma la ausencia de efecto clínico (e inmunológico) de montelukast (4 mg/día granulado) durante el ingreso; incluso se aprecia una leve tendencia a una recuperación más lenta en el GI. Aunque es un estudio con pequeño tamaño muestral (23 casos en grupo de montelukast y 30 en grupo placebo) se ajusta al estimado que permitiría detectar un 30% de diferencia de la medida principal de efecto (días de hospitalización).

Vitamina A

La detección de concentraciones séricas anormalmente bajas de vitamina A en lactantes con BA por VRS y su correlación con la gravedad del proceso^{216–218} originaron diversos estudios sobre su suplementación terapéutica que, sin embargo, demostraron una ausencia total de beneficios^{219–221}, e incluso una prolongación del tiempo de estancia media en los pacientes con infección por VRS²²¹.

Dado que los últimos estudios datan de 1996 es improbable que se continúe en esta línea de trabajo.

Hierbas medicas chinas

El único ECA disponible en este sentido es un estudio chino de 1993²²² que obtiene que el tratamiento herbal Shuan Huang Lian mejora sintomáticamente a los pacientes con BA y disminuye su estancia media hospitalaria, basándose en las propiedades virostáticas e inductoras de IFN de estas sustancias²²³. Ahora bien, las diferencias estadísticamente significativas del estudio de Kong et al²²² deben valorarse en base a las múltiples limitaciones del ECA (muestra pequeña y sin cálculo del tamaño muestral, criterios de inclusión y exclusión imprecisos, no se especifica método de aleatorización, no hay descripción de la variable principal de interés, simple ciego y no control de covariables) y a que el GC (antibióticos) es una práctica sin ningún fundamento con la práctica clínica habitual.

Financiación

Financiado con una beca de la Fundación-Hospital Torreveja (código de protocolo: BECA0001).

Conflicto de intereses

Todos los autores implicados en la elaboración de este documento han realizado una declaración explícita de los conflictos de intereses por escrito. No constan conflictos de intereses que puedan influir en el contenido de este documento. No obstante, algunos autores (JFS, JMEB y SLLA) han declarado su participación en ponencias, congresos y proyectos patrocinados por distintas empresas de la industria farmacéutica relacionadas con el tema tratado (ALK-Abello, GSK y MSD fundamentalmente).

Anexo 1. Miembros del Grupo de Revisión (del Proyecto aBREVIADO (por orden alfabético))

Jesús M, Andrés de Llano, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de Palencia, Palencia.

María Aparicio Rodrigo, Centro de Salud Entrevías, Área 1 de Atención Primaria, SERMAS, Madrid

Ana Fe Bajo Delgado, Servicio de Pediatría, Hospital Virgen Concha Zamora.

Albert Balaguer, Servicio de Pediatría, Hospital General de Catalunya, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona.

Antonio Bonillo, Servicio de Pediatría, Hospital de Torrecárdenas, Almería.

José Cristóbal Buñuel Álvarez, Centro de Salud, ABS Girona-4, ICS, Gerona.

Andrés Canut Blasco, Sección Microbiología, Hospital Santiago Apóstol, Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, Vitoria.

José María Eiros Bouza, Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Facultad de Medicina de Valladolid, Valladolid.

Jordi Fàbrega Sabaté, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

José Elviro Fernández Alonso, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de Palencia, Palencia.

Mercedes Fernández Rodríguez, Centro de Salud EAP Potes, SERMAS, Madrid.

Santiago Lapeña López de Armentia, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial de León, León.

Javier López Ávila, Centro de Salud San Bernardo Oeste, Salamanca.

Cristina Molinos Norriella, Servicio de Pediatría, Hospital de Cabueñes, Gijón.

Gloria Orejón de Luna, Centro de Salud General Ricardos. Área 11 de Atención Primaria, SERMAS, Madrid.

Svetlana Todorcevic, Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria.

Documentalistas

María García-Puente Sánchez, Hospital de Torrevieja, Alicante.

Beatriz Muñoz Martín, Complejo Asistencial de Zamora, Zamora.

Bibliografía

- González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo de Revisión y Panel de Expertos de la Conferencia de Consenso del Proyecto aBREVIADo. Recomendaciones de la Conferencia de Consenso sobre Bronquiolitis aguda. *An Pediatr (Barc)* 2010;72:221.e1–e33.
- American Academy of Pediatrics (AAP). Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774–93.
- SIGN. Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. Available at: <http://www.sign.ac.uk>. 2006.
- Bronchiolitis Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants year of age or less presenting with a first time episode. Cincinnati: Cincinnati Children's Hospital Medical Center; 2005. [cited 22 August 2006]. Available from url: <http://www.cincinnatichildrens.org/NR/rdonlyres/0B7B99D7-DB3E-4186-B2FC-71539E23421E/0/bronchiolitisguideline.pdf>.
- National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline Synthesis. Prevention, diagnosis and treatment of pediatric bronchiolitis. [en línea] [fecha de consulta: 09/05/2009]. Disponible en: <http://www.guideline.gov/Compare/comparison.aspx?file=BRONCHIOLITIS1.inc>.
- Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1:CD003123.
- Spurling GK, Fonseka K, Doust J, Del Mar C. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD005189.
- Gadomski AM, Bhasale AL. Broncodilatadores para la bronquiolitis. En: Gadomski AM, Bhasale AL. Broncodilatadores para la bronquiolitis (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD001266.
- Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F, Mayowe V. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;3:CD001279.
- Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;1:CD001279.
- Patel H, Platt R, Lozano J. WITHDRAWN: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD004878.
- Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD004878.
- McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD001107.
- Blom D, Ermers M, Bont L, van Aalderen WM, van Woensel JB. Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD004881.
- Perrotta C, Ortiz Z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD004873.
- Perrotta C, Ortiz Z, Roque M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2:CD004873.
- Wang EE, Tang NK. WITHDRAWN: Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD001725.
- Wang EE, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD001725.
- Fuller H, Del Mar C. Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD004883.
- Ventre K, Randolph AG. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD000181.
- Ventre K, Randolph A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD000181.
- Zhang L M-SR, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4*. Art. No.: CD006458. doi:10.1002/14651858.CD006458.pub2. 2008.
- Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD005150.
- Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics*. 1997;100(2 Pt 1):233–9.
- Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, Cummings P, Davis RL. Systemic corticosteroids in infant bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2000;105:E44.
- Randolph AG, Wang EE. Ribavirin for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. A systematic overview. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:942–7.
- King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, et al. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:127–37.
- Khoshoo V, Ross G, Edell D. Effect of interventions during acute respiratory syncytial virus bronchiolitis on subsequent long term respiratory morbidity. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:468–72.

30. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *Med J Aust.* 2004;180:399-404.
31. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet.* 2006;368:312-22.
32. Yanney M, Vyas H. The treatment of bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 2008;93:793-8.
33. Everard M. Acute bronchiolitis and croup. *Pediatr Clin N Am.* 2009;56:119-33.
34. Everard ML. Current pharmacological treatments for bronchiolitis are useless. The case for the pro's. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7(Suppl 1):S98-100.
35. Landau LI. Current pharmacological treatments for bronchiolitis are useless. The case for the con's. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7(Suppl 1):S101-3.
36. Viswanathan M, King VJ, Bordley C, Honeycutt AA, Wittenborn J, Jackman AM, et al. Management of bronchiolitis in infants and children. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2003;69:1-5.
37. Bonillo Perales A. Bronquiolitis: necesidad de consenso asistencial. *An Esp Pediatr.* 2001;55:297-9.
38. Martínón-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martínón Sánchez JM. Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basada en la evidencia. *An Esp Pediatr.* 2001;55:345-54.
39. González Caballero D, González Pérez-Yarza E. Bronquiolitis aguda: bases para un protocolo racional. *An Esp Pediatr.* 2001;55:355-64.
40. Barbi E, Faleschini E, Bassanese S. Do we really need more trials about the efficacy of commonly used treatments for bronchiolitis? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159:196-7 author reply 197.
41. Calogero C, Sly PD. Acute viral bronchiolitis: to treat or not to treat-that is the question. *J Pediatr.* 2007;151:235-7.
42. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics.* 1987;79:939-45.
43. Wang EE, Milner RA, Navas L, Maj H. Observer agreement for respiratory signs and oximetry in infants hospitalized with lower respiratory infections. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:106-9.
44. Hall CB. Managing bronchiolitis and respiratory syncytial virus: finding the yellow brick road. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:111-2.
45. Kennedy N, Flanagan N. Is nasogastric fluid therapy a safe alternative to the intravenous route in infants with bronchiolitis? *Arch Dis Child.* 2005;90:320-1.
46. Sammartino L, James D, Goutzamanis J, Lines D. Nasogastric rehydration does have a role in acute paediatric bronchiolitis. *J Paediatr Child Health.* 2002;38:321-2.
47. Vogel AM, Lennon DR, Harding JE, Pinnock RE, Graham DA, Grimwood K, et al. Variations in bronchiolitis management between five New Zealand hospitals: can we do better? *J Paediatr Child Health.* 2003;39:40-5.
48. Martínón-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martínón Sánchez J. Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basada en la evidencia. *An Esp Pediatr.* 2001;55:345-54.
49. Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EI, Mullen N, Archibald LF. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care.* 1992;8:184-8.
50. Karadag B, Ceran O, Guven G, Dursun E, Ipek IO, Karakoc F, et al. Efficacy of Salbutamol and Ipratropium Bromide in the Management of Acute Bronchiolitis - A Clinical Trial. *Respiration.* 2007.
51. Torres A, Anders M, Anderson P, Heulitt MJ. Efficacy of metered-dose inhaler administration of albuterol in intubated infants. *Chest.* 1997;484-90.
52. Schuh S, Johnson D, Canny G, Reisman J, Shields M, Kovsi T, et al. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics.* 1992;90:920-3.
53. 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;124:131-8.
54. Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics.* 1994;93(6 Pt 1):907-12.
55. Sly PD, Lanteri CJ, Raven JM. Do wheezy infants recovering from bronchiolitis respond to inhaled salbutamol? *Pediatric pulmonology.* 1991:36-9.
56. Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 1991;66:1061-4.
57. Cengizlier R, Saraclar Y, Adalioglu G, Tuncer A. Effect of oral and inhaled salbutamol in infants with bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn.* 1997;39:61-3.
58. Goh A, Chay OM, Foo AL, Ong EK. Efficacy of bronchodilators in the treatment of bronchiolitis. *Singapore Med J.* 1997;38:326-8.
59. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics.* 1998;101(3 Pt 1):361-8.
60. Wang EE, Milner R, Allen U, Maj H. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Arch Dis Child.* 1992;67:289-93.
61. 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;15:77-84.
62. Schuh S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L, Petric M, et al. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 1990;117:633-7.
63. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 1991;118:807-11.
64. Can D, Inan G, Yendur G, Oral R, Gunay I. Salbutamol or mist in acute bronchiolitis. *Acta Paediatr Jpn.* 1998;40:252-5.
65. Lopez Andreu JA, Ruiz Garcia V, Roques Serradilla JM. Nebulized epinephrine in acute bronchiolitis. Is there enough evidence? *An Esp Pediatr.* 2002;56:362-3.
66. Martínón-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martínón Sánchez J. Bronquiolitis y adrenalina: revisando las evidencias. *An Esp Pediatr.* 2002;56:363-4.
67. Valverde Molina J, Escribano Montaner A. Tratamiento de la bronquiolitis: uso de adrenalina nebulizada. *An Pediatr (Barc).* 2005;62:179-81.
68. Patel H, Platt RW, Pেকেles 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;141:818-24.
69. Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Archives of disease in childhood.* 2002:276-9.
70. Hariprakash S, Alexander J, Carroll W, Ramesh P, Randell T, Turnbull F, et al. Randomized controlled trial of nebulized adrenaline in acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14:134-9.
71. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2003;349:27-35.
72. 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;126:1004-7.
73. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sánchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31:284-8.

74. Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, Carlin T, Salvaggio C, Bechtel KA, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:113–8.
75. Langley JM, Smith MB, LeBlanc JC, Joudrey H, Ojah CR, Pianosi P. Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis; a randomized controlled clinical trial [ISRCTN46561076]. *BMC Pediatr.* 2005;5:7.
76. Patel H, Gouin S, Platt R, Smith M. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of oral salbutamol in outpatient infants with acute viral bronchiolitis. In: *Pediatric Research*; 2002. p. 86a; 504.
77. Plint A, Johnson D, Patel H, Wiebe N, Correll R, Brant R, et al. Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2009;360:2079–89.
78. Barlas C, Kiper N, Gocmen A, Ozcelik U, Dilber E, Anadol D, et al. Racemic adrenaline and other treatment regimens in mild and moderate bronchiolitis. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi.* 1998;155–65.
79. Okutan V, Kurekci AE, Akin R, Yanik A, Ozcan O, Gokcay E. Nebulized adrenaline vs. salbutamol in wheeze associated respiratory infections. *Indian Pediatr.* 2002;39:1170–1, author reply 1171.
80. Beck R, Elias N, Shoval S, Tov N, Talmon G, Godfrey S, et al. Computerized acoustic assessment of treatment efficacy of nebulized epinephrine and albuterol in RSV bronchiolitis. *BMC Pediatr.* 2007;7:22.
81. Kristjansson S, Lodrup Carlsen KC, Wennergren G, Strannegard IL, Carlsen KH. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child.* 1993;69:650–4.
82. 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;122:145–51.
83. 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;40:292–9.
84. Reijonen T, Korppi M, Pitkakangas S, Tenhola S, Remes K. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149:686–92.
85. Ray MS, Singh V. Comparison of nebulized adrenaline versus salbutamol in wheeze associated respiratory tract infection in infants. *Indian Pediatr.* 2002;39:12–22.
86. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH. Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med.* 2000;94:709–14.
87. Numa AH, Williams GD, Dakin CJ. The effect of nebulized epinephrine on respiratory mechanics and gas exchange in bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:86–91.
88. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:957–64.
89. Milner A. Role of anticholinergic agents in acute bronchiolitis in infants. *Archives de pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie.* 1995;159s–62s.
90. Everard ML, Bara A, Kurian M. Anti-cholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD001279.
91. Mallol J, Barrueto L, Girardi G, Muñoz R, Puppo H, Ulloa V, et al. Use of nebulized bronchodilators in infants under 1 year of age: analysis of four forms of therapy. *Pediatr Pulmonol.* 1987;3:298–303.
92. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr.* 1998;132:849–53.
93. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 2000;82:126–30.
94. Bentur L, Shoseyov D, Feigenbaum D, Gorichovsky Y, Bibi H. Dexamethasone inhalations in RSV bronchiolitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Acta Paediatr.* 2005;94:866–71.
95. Carlsen K, Leegaard J, Larsen S, Ortvavik I. Nebulised beclomethasone dipropionate in recurrent obstructive episodes after acute bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 1988;63:1428–33.
96. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:512–7.
97. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child.* 1999;80:343–7.
98. Kajosaari M, Syvanen P, Forars M, Juntunen-Backman K. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11:198–202.
99. Wong JY, Moon S, Beardsmore C, O'Callaghan C, Simpson H. No objective benefit from steroids inhaled via a spacer in infants recovering from bronchiolitis. *Eur Respir J.* 2000;15:388–94.
100. Chao LC, Lin YZ, Wu WF, Huang FY. Efficacy of nebulized budesonide in hospitalized infants and children younger than 24 months with bronchiolitis. *Acta Paediatr Taiwan.* 2003;44:332–5.
101. 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;143:189–92.
102. Callen Blecua M, Aizpurua Galdeano P, Ozcoidi Erro I, Mancisidor Aguinalde L, Guedea Adiego C, Busselo Ortega E, et al. Inhaled corticosteroids and wheezing post-bronchiolitis. *An Esp Pediatr.* 2000;52:351–5.
103. Csonka P, Kaila M, Laippala P, Iso-Mustajarvi M, Vesikari T, Ashorn P. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2003;143:725–30.
104. Corneli HM, Zorc JJ, Majahan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2007;357:331–9.
105. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB, Segal E, Kiderman A, Branski D, et al. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: short-term and long-term follow-up. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26:162–6.
106. Goebel J, Estrada B, Quinonez J, Nagji N, Sanford D, Boerth RC. Prednisolone plus albuterol versus albuterol alone in mild to moderate bronchiolitis. *Clin Pediatr (Phila).* 2000;39:213–20.
107. Van Woensel JB, Kimpen JL, Sprikkelman AB, Ouwehand A, van Aalderen WM. Long-term effects of prednisolone in the acute phase of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:92–6.
108. Schuh S, Coates AL, Binnie R, Allin T, Goia C, Corey M, et al. Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 2002;140:27–32.
109. Zhang L, Ferruzzi E, Bonfanti T, Auler MI, D'Avila NE, Faria CS, et al. Long and short-term effect of prednisolone in hospitalized infants with acute bronchiolitis. *J Paediatr Child Health.* 2003;39:548–51.

110. Connolly JHFC, Glasgow JF, Slattery CM, MacLynn DM. A double blind trial of prednisolone in epidemic bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Act Paediatr Scand.* 1969;58: 116–20.
111. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, Frederiksen B, Glazowski MJ, Ibsen KK, et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr.* 1993;82:547–51.
112. Klassen TP, Sutcliffe T, Watters LK, Wells GA, Allen UD, Li MM. Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 1997;130:191–6.
113. Van Woensel JB, Wolfs TF, van Aalderen WM, Brand PL, Kimpen JL. Randomised double blind placebo controlled trial of prednisolone in children admitted to hospital with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Thorax.* 1997;52: 634–7.
114. Bülow SM, Nir M, Levin E, Friis B, Thomsen LL, Nielsen JE, et al. Prednisolone treatment of respiratory syncytial virus infection: a randomized controlled trial of 147 infants. *Pediatrics.* 1999;104:e147.
115. Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, Tanz RR, Listernick R. Dexamethasone in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1996;348:292–5.
116. De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr.* 1997;131:919–21.
117. Teeratakulpisarn J, Limwattananon C, Tanupattarachai S, Limwattananon S, Teeratakulpisarn S, Kosalaraksa P. Efficacy of dexamethasone injection for acute bronchiolitis in hospitalized children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:433–9.
118. Dabbous IA, Tkachyk JS, Stamm SJ. A double blind study on the effects of corticosteroids in the treatment of bronchiolitis. *Pediatrics.* 1966:477–84.
119. Leer JA, Green JL, Heimlich EM, Hyde JS, Moffet HL, Young GA, et al. Corticosteroid treatment in bronchiolitis. A controlled, collaborative study in 297 infants and children. *American Journal of Diseases of Children (1960).* 1969:495–503.
120. 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;71:13–8.
121. Springer C, Bar-Yishay E, Uwayyed K, Avital A, Vilozni D, Godfrey S. Corticosteroids do not affect the clinical or physiological status of infants with bronchiolitis. *Pediatric pulmonology.* 1990:181–5.
122. Buckingham SC, Jafri HS, Bush AJ, Carubelli CM, Sheeran P, Hardy RD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dexamethasone in severe respiratory syncytial virus (RSV) infection: Effects on RSV quantity and clinical outcome. *Journal of Infectious Diseases.* 2002;185: 1222–8.
123. Van Woensel JB, van Aalderen WM, de Weerd W, Jansen NJ, van Gestel JP, Markhorst DG, et al. Dexamethasone for treatment of patients mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Thorax.* 2003;58:383–7.
124. 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;46: 539–44.
125. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics.* 1996;97: 137–40.
126. Hall C, McBride J, Walsh E, Bell D, Gala C, Hildreth S, et al. Aerosolized ribavirin treatment of infants with respiratory syncytial viral infection. A randomized double-blind study. *N Engl J Med.* 1983;308:443–7.
127. Hall C, McBride J, Gala C, Hildreth S, Schnabel K. Ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in infants with underlying cardiopulmonary disease. *JAMA.* 1985;254: 3047–51.
128. Rodríguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Fink RJ, Getson PR, Arrobio J, et al. Aerosolized ribavirin in the treatment of patients with respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1987;6:159–63.
129. Groothuis J, Woodin K, Katz R, Robertson A, McBride JT, Hall CB. Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children. *J Pediatr.* 1990;117:792–8.
130. Smith D, Frankel L, Mathers L, Tang A, Ariagno R, Prober C. A controlled trial of aerosolized ribavirin in infants receiving mechanical ventilation for severe respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med.* 1991;325:24–9.
131. Janai HK, Stutman HR, Zaleska M, Rub B, Eyzaguirre M, Marks MI, et al. Ribavirin effect on pulmonary function in young infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:214–8.
132. Meert K, Sarnaik A, Gelmini M, Lieh-Lai M. Aerosolized ribavirin in mechanically ventilated children with respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease: a prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med.* 1994;22: 566–72.
133. Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH, Farrell CA, Lacroix J. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:829–34.
134. Everard ML, Swarbrick A, Rigby AS, Milner AD. The effect of ribavirin to treat previously healthy infants admitted with acute bronchiolitis on acute and chronic respiratory morbidity. *Respir Med.* 2001;95:275–80.
135. Long C, Voter K, Barker W, Hall C. Long term follow-up of children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection and randomly treated with ribavirin or placebo. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:1023–8.
136. Rodríguez WJ, Arrobio J, Fink R, Kim HW, Milburn C, Ribavirin Study Group. Prospective follow-up and pulmonary functions from a placebo-controlled randomized trial of ribavirin therapy in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153:469–74.
137. Sánchez JL, Conway EE, Rubin DH. Ribavirin treatment of respiratory syncytial virus infection in neonatal intensive care unit survivors. *Clinical Intensive Care.* 2001;12:169–72.
138. Edell D, Khoshoo V, Ross G, Salter K. Early ribavirin treatment of bronchiolitis: effect on long-term respiratory morbidity. *Chest.* 2002;122:935–9.
139. Jefferson LS, Coss-Bu JA, Englund JA, Walding D, Stein F. Respiratory system mechanics in patients receiving aerosolized ribavirin during mechanical ventilation for suspected respiratory syncytial viral infection. *Pediatric pulmonology.* 1999:117–24.
140. Taber LH, Knight V, Gilbert BE, McClung HW, Wilson SZ, Norton HJ, et al. Ribavirin aerosol treatment of bronchiolitis associated with respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatrics.* 1983;72:613–8.
141. Englund J, Piedra P, Ahn Y, Gilbert B, Hiatt P. High-dose, short-duration ribavirin aerosol therapy compared with standard ribavirin therapy in children with suspected respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr.* 1994;125:635–641.
142. Law B, Wang E, MacDonald N, MacDonald J, Dobson S, Boucher F, et al. Does ribavirin impact on the hospital course of children with respiratory syncytial virus (RSV) infection? An analysis using the pediatric investigators collaborative network on infections in Canada (PICNIC) RSV database *Pediatrics.* 1997;99:e7.

143. Lozano JM. Bronchiolitis. *Clin Evid.* 2005;14:285–97.
144. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J, Paradise JL, Wald ER. Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics.* 1998;101(4 Pt 1):617–9.
145. Shazberg G, Revel-Vilk S, Shoseyov D, Ben-Ami A, Klar A, Hurvitz H. The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. *Arch Dis Child.* 2000;83:317–9.
146. Thorburn K, Harigopal S, Reddy V, Taylor N, van Saene HK. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Thorax.* 2006;61:611–5.
147. Thorburn K, Van Saene H. Pulmonary bacterial co-infection in children ventilated for severe respiratory syncytial virus bronchiolitis is common. *Intensive Care Med.* 2007;33:565.
148. Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, Senac Jr MO, McCaslin I. Risks for bacteremia and urinary tract infections in young febrile children with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:1207–14.
149. Henderson M, Rubin E. Misuse of antimicrobials in children with asthma and bronchiolitis: a review. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20:214–5.
150. Field CM, Connolly JH, Murtagh G, Slattery CM, Turkington EE. Antibiotic treatment of epidemic bronchiolitis—a double-blind trial. *Br Med J.* 1966;1:83–5.
151. Friis B, Andersen P, Brenoe E, Hornsleth A, Jensen A, Knudsen FU, et al. Antibiotic treatment of pneumonia and bronchiolitis. A prospective randomised study. *Arch Dis Child.* 1984;59:1038–45.
152. Klein M. Multicenter trial of cefpodoxime proxetil vs. amoxicillin-clavulanate in acute lower respiratory tract infections in childhood. International Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(4 Suppl):S19–22.
153. Tahan F, Ozcan A, Koc N. Clarithromycin in the treatment of RSV bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2007;29:91–7.
154. Field CMCJ, Murtagh G, Slattery CM, Turkington EE. Antibiotic treatment of epidemic bronchiolitis—a double-blind trial. *Br Med J.* 1966;1:83–5.
155. Korppi M. Macrolides and bronchiolitis in infants. *Eur Respir J.* 2007;29:1283–4, author reply 1284–5.
156. Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Cohen HA, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest.* 2002;122:2015–20.
157. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Balin A, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest.* 2003;123:481–7.
158. Tal G, Cesar K, Oron A, Houry S, Ballin A, Mandelberg A. Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *Isr Med Assoc J.* 2006;8:169–73.
159. Kuzik BA, Al-Qadhi SA, Kent S, Flavin MP, Hopman W, Hotte S, et al. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *J Pediatr.* 2007; 151: 266–70, 270.e1.
160. Hemming VG RW, Kim HW, Brandt CD, Parrott RH, Burch B, Prince GA, et al. Intravenous immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infection in infants and young children. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;31:1882–6.
161. Rodríguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EA, Meissner HC, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections: Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics.* 1997;99:454–61.
162. Rodríguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR, Simoes EA, Rosas AJ, Lepow M, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics.* 1997;100:937–42.
163. Rimensberger PC, Burek-Kozłowska A, Morell A, Germann D, Eigenmann AK, Steiner F, et al. Aerosolized immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infection in infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 1996:209–16.
164. Bass JL, Gozal D. Oxygen therapy for bronchiolitis. *Pediatrics.* 2007;119:611.
165. Downes J, Wood D, Striker T, Haddad C. Acute respiratory failure in infants with bronchiolitis. *Anesthesiology.* 1968;29:34–42.
166. Zaw W, McDonald J. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in ex-preterm infants in the Scottish highlands: review of hospital admissions and an analysis of hospital cost. *Scott Med J.* 2003;48:108–10.
167. Lebel M, Gauthier M, Lacroix J, Rousseau E, Buithieu M. Respiratory failure and mechanical ventilation in severe bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 1989;64:1431–7.
168. Beasley J, Jones S. Continuous positive airway pressure in bronchiolitis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;283:1506–8.
169. Soong W, Hwang B, Tang R. Continuous positive airway pressure by nasal prongs in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 1993;16:163–6.
170. Al-balkhi A, Klonin H, Marinaki K, Southall DP, Thomas DA, Jones P, et al. Review of treatment of bronchiolitis related apnoea in two centres. *Arch Dis Child.* 2005;90:288–91.
171. Duval E, Leroy P, Gemke R, van Vught A. High-frequency oscillatory ventilation in RSV bronchiolitis patients. *Respir Med.* 1999;93:435–40.
172. Flamant C, Hallalel F, Nolent P, Chevalier JY, Renolleau S. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in children: from short mechanical ventilation to extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Pediatr.* 2005;164:93–8.
173. Khan J, Kerr S, Tometzki A, Tyszczyk L, West J, Sosnowski A, et al. Role of ECMO in the treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis: a collaborative report. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;73:91–4.
174. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Los Arcos M, Concha A, Menéndez S. Predictores de éxito y de fracaso en la ventilación no invasiva en la bronquiolitis aguda. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:34–9.
175. Outwater K, Crone R. Management of respiratory failure in infants with acute viral bronchiolitis. *Am J Dis Child.* 1984;138:1071–5.
176. Martínón-Torres F, Rodríguez Núñez A, Martínón Sánchez JM. Bronquiolitis y adrenalina: revisando las evidencias. *An Esp Pediatr.* 2002;56:363–4.
177. Martínón Sánchez JM, Martínón Torres F, Rodríguez Núñez A. Ventilación mecánica en la bronquiolitis. *An Pediatr (Barc).* 2003;59:363–6.
178. Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP, Minasian CC, Kozłowska WJ, Carr SB. Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 2008;93:45–7.
179. Larrar S, Essouri S, Durand P, Chevret L, Haas V, Chabernaud JL, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure ventilation in infants with severe acute bronchiolitis. *Arch Pediatr.* 2006;13:1397–403.
180. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-Sánchez JM. Nasal continuous positive airway pressure with heliox in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med.* 2006;100:1458–62.
181. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-Sánchez J. Nasal continuous positive airway pressure with heliox versus air oxygen in infants with acute bronchiolitis: a crossover study. *Pediatrics.* 2008;121:e1189–94.
182. Hollman G, Shen G, Zeng L, Yngsdal-Krenz R, Perloff W, Zimmerman J, et al. Helium-oxygen improves Clinical Asthma

- Scores in children with acute bronchiolitis. *Crit Care Med.* 1998;26:1731-6.
183. Liet JM, Millotte B, Tucci M, Laflamme S, Hutchison J, Creery D, et al. Noninvasive therapy with helium-oxygen for severe bronchiolitis. *J Pediatr.* 2005;147:812-7.
 184. Cambonie G, Milesi C, Fournier-Favre S, Counil F, Jaber S, Picaud JC, et al. Clinical effects of heliox administration for acute bronchiolitis in young infants. *Chest.* 2006;129:676-82.
 185. Martínón-Torres F, Rodríguez-Núñez A, Martínón-Sánchez JM. Heliox therapy in infants with acute bronchiolitis. *Pediatrics.* 2002;109:68-73.
 186. Iglesias Fernández C, Huidobro Fernández B, Míguez Navarro C, Guerrero Soler M, Vázquez López P, Marañón Pardillo R. Heliox como fuente de nebulización del tratamiento broncodilatador en lactantes con bronquiolitis. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:40-4.
 187. Gross MF, Spear RM, Peterson BM. Helium-oxygen mixture does not improve gas exchange in mechanically ventilated children with bronchiolitis. *Crit Care.* 2000;4:188-92.
 188. Dargaville P, South M, McDougall P. Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child.* 1996;75:133-6.
 189. LeVine A, Elliot J, Whitsett J, Srikiatkachorn A, Crouch E, DeSilva N, et al. Surfactant protein-de enhances phagocytosis and pulmonary clearance of respiratory syncytial virus. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31:193-9.
 190. Luchetti M, Casiraghi G, Valsecchi R, Galassini E, Marraro G. Porcine-derived surfactant treatment of severe bronchiolitis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42:805-10.
 191. Luchetti M, Ferrero F, Gallini C, Natale A, Pigna A, Tortorolo L, et al. Multicenter, randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2002;3:261-8.
 192. Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, Wilson P, Postle AD, Murdoch IA. Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(4 Pt 1):1251-6.
 193. Willson D, Zaritsky A, Bauman L, Dockery K, James R, Conrad D, et al. Instillation of calf lung surfactant extract (calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *27; 1999: 188-95.*
 194. Willson D, Thomas N, Markovitz B, Bauman L, DiCarlo J, Pon S, et al. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury. *JAMA.* 2005;293:470-6.
 195. Moller J, Schaible T, Roll C, Schiffmann J, Bindl L, Schrod L, et al. Treatment with bovine surfactant in severe acute respiratory distress syndrome in children: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med.* 2003;29:437-46.
 196. Brooks L, Cropp GJA. Theophylline therapy in bronchiolitis. *American Journal of Diseases of Children.* 1981:934-6.
 197. Labbe A, Billet P, Paire M, Storme B, Sablayrolles B, Vanlieferinghen P, et al. Treatment of acute bronchiolitis in infants by oral suspension theophylline. Double-blind study in 62 children. *Pédiatrie.* 1985;3:195-9.
 198. Wankum P, Graff G, Tobias J. A comparison of the effects of nebulized albuterol, L-epinephrine, and saline on the pulmonary mechanics in RSV bronchiolitis [abstract]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2000:A340.
 199. Johnston D, Kuzemko J. Virus induced apnoea and theophylline. *Lancet.* 1992;340:1352.
 200. DeBuse P, Cartwright D. Respiratory syncytial virus with apnoea treated with theophylline. *Med J Aust.* 1979;2:307-8.
 201. Fitzgerald D, Davis GM, Rohlicek C, Gottesman R. Quantifying pulmonary hypertension in ventilated infants with bronchiolitis: a pilot study. *J Paediatr Child Health.* 2001;37:64-6.
 202. Patel N, Hammer J, Nichani S, Numa A, Newth C. Effect of inhaled nitric oxide on respiratory mechanics in ventilated infants with RSV bronchiolitis. *Intensive Care Med.* 1999;25:81-7.
 203. Webb MS, Martin JA, Cartlidge PH, Ng YK, Wright NA. Chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Archives of Disease in Childhood.* 1985;11:1078-9.
 204. Niclolas KJ, Dhouieb MO, Marshall TG, Edmunds AT, Grant MB. An evaluation of chest physiotherapy in the management of acute bronchiolitis: Changing clinical practice. *Physiotherapy.* 1999:669-74.
 205. Bohe L, Ferrero ME, Cuestas E, Polliotto L, Genoff M. Indications of conventional chest physiotherapy in acute bronchiolitis. *Medicina (B Aires).* 2004;64:198-200.
 206. Youssef-Ahmed M, Silver P, Nimkoff L, Sagy M. Continuous infusion of ketamine in mechanically ventilated children with refractory bronchiolitis. *Intensive Care Med.* 1996;22:972-6.
 207. Zúñiga A, Burdach R, Rubio S. Dimethyl sulfoxide therapy in bronchiolitis. *Annals of the New York Academy of Sciences;* 1975 p. 460-7.
 208. Boogaard R, Hulsmann AR, Van Veen L, Vaessen-Verberne AAPH, Yap YN, Sprij AJ, et al. Recombinant human deoxyribonuclease in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest.* 2007;131:788-95.
 209. Nasr SZ, Strouse PJ, Soskolne E, Maxwood NJ, Garver KA, Rubin BK, et al. Efficacy of recombinant human deoxyribonuclease I in the hospital management of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Chest.* 2001;120:203-8.
 210. Joshi P, Shaw A, Kakakios A, Isaacs D. Interferon-gamma levels in nasopharyngeal secretions of infants with respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections. *Clin Exp Immunol.* 2003;131:143-7.
 211. Chipps BE, Sullivan WF, Portnoy JM. Alpha-2A-interferon for treatment of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12:653-8.
 212. Sung RYT, Yin J, Oppenheimer SJ, Tam JS, Lau J. Treatment of respiratory syncytial virus infection with recombinant interferon alfa-2A. *Arch Dis Child.* 1993:440-2.
 213. Higgings P, Barrow G, Tyrrell D, Isaacs D, Gauci C. The efficacy of intranasal interferon alpha-2a in respiratory syncytial virus infection. *Antiviral Res.* 1990;14:3-10.
 214. Van Bever HP, Desager KN, Pauwels JH, Wojciechowski M, Vermeire PA. Aerosolized furosemide in wheezy infants: a negative report. *Pediatr Pulmonol.* 1995;20:16-20.
 215. Bar A, Srugo I, Amirav I, Tzverling C, Naftali G, Kugelman A. Inhaled furosemide in hospitalized infants with viral bronchiolitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Pediatric Pulmonology.* 2008;43:261-7.
 216. Quinlan K, Hyani K. Vitamin A status of children with a history. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:25-30.
 217. Pinnock C, Douglas R, Martin A, Badock N. Vitamin A status of children with a history of respiratory syncytial virus infection in infancy. *Aust Paediatr J.* 1988;24:286-9.
 218. Neuzil K, Gruber W, Chytil F, Stahlman M, Engelhardt B, Graham B. Serum vitamin A levels in respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr.* 1994;124:433-6.
 219. Kjolhede CL, Chew FJ, Gadomski AM, Marroquin DP. Clinical trial of vitamin A as adjuvant treatment for lower respiratory tract infections. *J Pediatr.* 1995;126(5 Pt 1):807-12.
 220. Dowell S, Papic Z, Breese J, Larranaga C, Méndez M, Sowell A, et al. Treatment of respiratory syncytial virus infection with vitamin A: A randomized, placebo-controlled trial in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:782-6.
 221. Bresee J, Fischer M, Dowell S, Johnston D, Biggs V, Levine R, et al. Vitamin A therapy for children with respiratory syncytial virus infection: a multicenter trial in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:777-82.
 222. Kong XT, Fang HT, Jiang GQ, Zhai SZ, O'Connell DL, Brewster DR. Treatment of acute bronchiolitis with Chinese herbs. *Arch Dis Child.* 1993;68:468-71.

223. Choong CS, Huang YF, Liew KL, Liu PN, Tsai DH, Cheng IY, et al. The efficacy of nebulized beta-2 agonist bronchodilator therapy in the treatment of acute bronchiolitis. *Tzu Chi Medical Journal*. 1998;95-101.
224. Karadag B, Ceran O, Guven G, Dursun E, Ipek IO, Karakoc F, et al. Efficacy of Salbutamol and Ipratropium Bromide in the Management of Acute Bronchiolitis - A Clinical Trial. *Respiration*. 2008;76:283-7.