

## MESA DEBATE: "Controversias en urgencias pediátricas en atención primaria y hospitalaria"

### Fármacos en urgencias: broncodilatadores y bronquiolitis aguda

**Dr. J. Valverde Molina**

Servicio de Pediatría. Hospital los Arcos. Santiago de la Ribera (Murcia)

#### INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis aguda es la infección del tracto respiratorio inferior más frecuente en el lactante<sup>1</sup> con una incidencia del 11% anual y una tasa de ingreso del 1-2%<sup>2,4</sup>, aunque con un incremento en los últimos años del 20-50% y un aumento de demanda asistencial en atención primaria y urgencias por encima del 100%<sup>5</sup>. En un reciente estudio realizado en nuestro país esta patología es la responsable del ingreso hospitalario de 37/1.000 lactantes menores de 6 meses y 25/1.000 si consideramos lactantes menores de 12 meses<sup>6</sup>. Todos estos datos nos dan idea del elevado coste sanitario que esta patología conlleva.

El manejo de esta enfermedad se ha basado tradicionalmente en el mantenimiento de un adecuado estado de hidratación, oxigenación y soporte ventilatorio en aquellos casos que por su gravedad lo han precisado. Su elevada incidencia, asociado a su similitud clínica con el asma y a la necesidad de un tratamiento farmacológico efectivo, posiblemente ha llevado a un uso indiscriminado de broncodilatadores. Actualmente este tipo de medicación es la preferida por los pediatras y médicos de urgencias, utilizándola el 60-100%<sup>7,8</sup>.

Clásicamente se ha pensado que era improbable que los pacientes con bronquiolitis VRS respondieran a los broncodilatadores<sup>9</sup>, debido a que los hallazgos *postmortem* sugieren que la obstrucción de la vía aérea es secundaria a un proceso inflamatorio con un efecto mecánico de los detritus celulares en la luz bronquial<sup>10</sup>, con escasa trascendencia del espasmo

bronquial<sup>11</sup>. Pero por otro lado se ha demostrado una adecuada presencia de músculo liso bronquial en niños pequeños, evidencia de hiperreactividad bronquial en pacientes con bronquiolitis aguda<sup>12</sup>, y una mejoría de parámetros de función pulmonar tras administración de broncodilatadores<sup>13-15</sup>.

Los estudios terapéuticos realizados hasta la fecha muestran resultados dispares. Además, hay que tener en cuenta que la existencia de una mejoría estadísticamente significativa en los parámetros utilizados para medir la respuesta terapéutica, no siempre conlleva significación clínica real.

El desarrollo de escalas clínicas fiables para estos niños<sup>16</sup> ha supuesto una herramienta para la evaluación de la respuesta terapéutica de los broncodilatadores, tal como ocurre en el asma en donde existe una buena correlación entre las escalas clínicas y pruebas de función pulmonar<sup>17</sup>.

En urgencias tenemos que utilizar parámetros fácilmente disponibles e interpretables. La unión de una escala clínica adecuada, la cuantificación de la frecuencia respiratoria (FR) y la obtención de la saturación de oxígeno (SO<sub>2</sub>) mediante técnicas incruentas como la pulsioximetría nos aportan, de entrada, datos suficientes para evaluar de una forma adecuada no solo la situación clínica del paciente, si no también la respuesta terapéutica. Podríamos considerar una respuesta clínicamente significativa: una mejoría de la escala clínica superior al 20%, una disminución de la frecuencia respiratoria mayor del 15% y un incremento de la SO<sub>2</sub> superior al 4%.

## PAPEL DE LOS $\beta_2$ -AGONISTAS

Si los pacientes con bronquiolitis deben ser o no tratados con broncodilatadores ha sido objeto de debate desde hace décadas<sup>18, 19</sup>. Su efecto no está claro, siendo eficaz en algunos estudios<sup>20-22</sup>, poco o no efectivos en otros<sup>23-26</sup> incluso produciendo caídas de SO<sub>2</sub><sup>27, 28</sup>. A pesar de la utilización en la práctica clínica de estos fármacos para el tratamiento de la bronquiolitis aguda<sup>7, 8</sup>, la evidencia científica disponible en la actualidad no aclara aún su eficacia. Dentro de los broncodilatadores los más utilizados son los  $\beta_2$ -agonistas, y de éstos el salbutamol. En la tabla I se describen los principales estudios realizados.

Distintas revisiones sistemáticas han analizado su papel en la bronquiolitis aguda. Flores y Horwitz<sup>29</sup> incluyen 5 ensayos clínicos aleatorios (ECA) realizados en pacientes no hospitalizados, con un total de 251 niños, de los cuales 129 pacientes pertenecen al grupo tratado y 122 pacientes al grupo control. Tras 2-3 dosis de  $\beta_2$ -agonistas, en concreto albuterol, se analizan resultados a corto plazo en variables fisiológicas (FR, SO<sub>2</sub>, FC) y tasa de hospitalizaciones. La utilización de escalas clínicas diferentes dificulta su comparación. Comparado con placebo, la terapia con  $\beta_2$ -agonistas supone incremento estadísticamente significativo en la SO<sub>2</sub> y FC, aunque clínicamente no relevante dado que la mejoría media de la SO<sub>2</sub> es del 1,2% (95% IC: -1,3 a 0,3) y el incremento de la FC de 1,4 lpm (95% IC: 0,8 a 2). No se detectan cambios en la FR (diferencia media -0,5, 95% IC: -1,3 a 0,3) ni en la tasa de hospitalizaciones (diferencia media 2%, 95% IC: -9,3 a 13,3).

Kellner *et al.*<sup>30</sup>, en colaboración con Cochrane, analizan los datos obtenidos de 8 ensayos aleatorios controlados, con un total de 394 niños, encontrando que el 46% de los pacientes tratados con broncodilatadores no mejoran su escala clínica por el 75% de los que reciben placebo (OR 0,29; 95% IC: 0,19 a 0,45), influenciada esta mejoría probablemente por la inclusión en los estudios de pacientes con sibilancias de repetición. La diferencia media de la mejoría en la escala clínica cuando analiza los 20 estudios incluidos en la revisión sistemática es -0,2, 95% IC: -0,37 a -0,1, siendo cuestionable su importancia clínica. No encuentran mejoría en SO<sub>2</sub> ni en la tasa de hospitalizaciones, siendo la *odds ratio* para su reducción en el grupo tratado con respecto placebo de 0,7, 95% IC: 0,36 a 1,35.

King *et al.*<sup>31</sup> incluyen 13 ECA, con 956 pacientes. De los 12 estudios que comparan con placebo tan solo 3 demuestran mejoría a corto plazo (30-60 minutos) de las escalas clínicas, y uno demuestra

empeoramiento (SO<sub>2</sub>). En 7 se detectan efectos transitorios conocidos del uso de broncodilatadores, como incrementos de la FC y descensos de la SO<sub>2</sub>.

Todos estos autores, en menor o mayor grado, concluyen que actualmente no se dispone de la suficiente evidencia sobre la eficacia de estos fármacos, a pesar de la modesta mejoría de los parámetros clínicos reseñados a corto plazo.

## PAPEL DE LA ADRENALINA

Desde que Wohl y Chernick<sup>11</sup> postulasen la posible utilidad de la adrenalina en esta patología, por su efecto vasoconstrictor mediado por los receptores alfa del árbol bronquial sumado a su efecto beta, han sido muchos los estudios llevados a cabo con este fármaco, comparado con placebo y/o  $\beta_2$ -agonistas (tabla II).

Recientemente han sido publicadas dos revisiones sistemáticas<sup>31, 32</sup> que analizan el papel de la adrenalina en la bronquiolitis aguda.

Hatling *et al.*<sup>32</sup>, en colaboración con Cochrane, realizan un meta-análisis evaluando todos los ensayos clínicos controlados efectuados con este fármaco hasta finales de 2003, frente a placebo y/o otros broncodilatadores. De los 76 estudios analizados sólo 14 cumplen criterios de calidad. De ellos 6 son realizados en pacientes no ingresados. En estos pacientes, comparado con placebo, el cambio en la puntuación clínica a los 60 minutos postratamiento (diferencia de promedios estandarizados- DPE -0,81; 95% IC, -1,56 a -0,07), el cambio en la SO<sub>2</sub> a los 30 min (DPP -ponderados- 2,79; 95% IC, 1,50 a 4,08), la FR a los 30 min (DPP -4,54; 95% IC, -8,89 a -0,19) y la "mejoría" (OR 25,06; 95% IC, 4,95 a 126,91) favorecen a la adrenalina. El cambio en la SO<sub>2</sub> a los 60 minutos y las tasas de hospitalización no fueron significativamente diferentes. La FC favoreció al grupo placebo. En los pacientes hospitalizados el cambio de puntuación clínica a los 60 minutos favoreció también a adrenalina (DPE -0,52; 95% IC: -1,00 a -0,03). En los estudios que comparaban adrenalina con salbutamol en pacientes no ingresados, el cambio de la SO<sub>2</sub> a los 60 min (DPP 1,91; 95% IC, 0,38 a 3,44), la FC a los 90 min (DPP -14,00; 95% IC, -22,95 a -5,05), la FR a los 60 min (DPP -7,76; 95% IC, -11,35 a -4,17) y la "mejoría" (OR 4,51; 95% IC, 1,93 a 10,53) favorecen a adrenalina. Las tasas de ingreso no fueron significativamente diferentes.

En la revisión sistemática realizada por King *et al.*<sup>31</sup> se identifican 44 ensayos clínicos controlados, de los cuales 8 utilizan adrenalina comparada con placebo

**Tabla I Principales ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre utilización de  $\beta_2$ -agonistas comparado con placebo en bronquiolitis aguda**

Estudio	Pacientes (n) Unidad Edad Sibilancias	Grupos	Dosis (mg/k), intervalo (minutos) Nº dosis, sistema (N/O)#	Escala clínica <sup>1</sup>	FR <sup>1</sup>	SO2 <sup>1</sup>	% Ingresos <sup>1</sup>	Otros	E.f. 2º
Mallol <i>et al</i> 1987 <sup>20</sup>	79 Hospitalización 1-11 meses ≥ 1 episodio	Fenoterol vs placebo otros	0,4 ml/k 6 h 4-14 N	Sí				↓ estancia H	No
Schuch <i>et al</i> 1990 <sup>40</sup>	40 Urgencias 1-24 meses 1º episodio	Albuterol vs salino	0,15 60 2 N	No sibilancias. Si uso musculatura accessoria solo 60 m	Si a los 120 m	No			No
Klassen <i>et al</i> 1991 <sup>21</sup>	83 Urgencias 1-24 m 1º episodio	Salbutamol vs salino	0,1 30 2 N	Mejoría a los 30 m no a los 60	No	No	No		↑ FC
Ho <i>et al</i> 1991 <sup>28</sup>	21 Hospitalización 3 s - 6 m 1º episodio	Salbutamol vs salino	2,5 mg total 30 1 N			No*			*caída SO2 tras S
Schweich <i>et al</i> 1992 <sup>11</sup>	25 Urgencias 0-24 m 1º episodio	Albuterol vs salino	0,15 60 3 N	Sí	No	No			↓ SO2 tras 1º dosis
Wang <i>et al</i> 1992 <sup>23</sup>	62 Hospitalización 2-24 m 1º episodio	Albuterol vs placebo	0,15 4 h 12-18 N	No		No		No diferencias estancia hospitalaria	*caída SO2 tras S
Gadomski <i>et al</i> 1994 <sup>24</sup>	128 Urgencias 1-18 m 1º episodio	Albuterol vs salino	0,15 30 2 0 N	No	No	No	No		↑ FCS
Gadomski <i>et al</i> 1994 <sup>25</sup>	88 Urgencias 0-15 m 1º episodio	Albuterol vs salino	0,15 > 7K/1 mg total ≤ 7K 30 2 N	No	No	No	No		↑ FC (S vo)
Chevallier <i>et al</i> 1995 <sup>20</sup>	33 1-5 m	Salbutamol vs salino	0,15 20 3 N	Sí	Sí	No			
Dobson <i>et al</i> 1998 <sup>26</sup>	52 Hospitalización <24 m 1º episodio	Albuterol vs salino	1,25 mg total < 10k 2,5 mg total > 10k 2 h/24 horas y 4 h/48 h N	No	No	No		No diferencias alta ni estancia hospitalaria	
Can <i>et al</i> 1998 <sup>22</sup>	156 1-24 m	Salbutamol vs salino	0,15 30 2 (si no mejoría)	Sí a los 30 y 60 m	Sí	No			

\*no doble ciego. #sistema (N/O): Nebulizado/Oral. 1 Mejoría = Sí o No.

**Tabla II Principales ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre utilización de adrenalina comparado con placebo o broncodilatadores en bronquiolitis aguda**

Estudio	Pacientes (n) Unidad Edad Sibilancias	Grupos	Dosis (mg/kg), intervalo (minutos) Nº dosis, sistema (N/O)	Escala clínica <sup>1</sup>	FR <sup>1</sup>	SO <sub>2</sub> <sup>1</sup>	% Ingresos <sup>1</sup>	Otros	E.f. 2º
Lowell <i>et al</i> 1987 <sup>16</sup>	30 Urgencias 1-24 m 1º episodio	Adrenalina L <i>vs</i> salino	0,01 15 2 Subcutánea	Sí					
Kristjansson <i>et al</i> 1993 <sup>42</sup>	29 Hospitalizados 2-17,5 m ≥ 1 episodio	Adrenalina R <i>vs</i> placebo	A Racemica (20 mg/ml) 0,1 ml < 5 k 0,15 ml 5-6,9 k 0,2 ml 7-9,9 k 0,25 ml > 10 k 1 dosis	Sí	Sí	Sí			Leve incremento TA sistólica
Abul-Ainine <i>et al</i> 2002 <sup>43</sup>	38 Hospitalizados 1-12 m 1º episodio	Adrenalina L <i>vs</i> salino	3 ml (dosis)	No	No	No			
Wainwright <i>et al</i> 2003 <sup>44</sup>	194 Hospitalizados <12 m 1º episodio	Adrenalina L <i>vs</i> salino	4 ml (dosis) 4 horas	No	No	No		No dif. tiempo estancia, t O <sub>2</sub> , UCI o VM ↑ FC	
Hariprakash S <i>et al</i> 2003 <sup>45</sup>	75 Urgencias 1-12 m ≥ 1 episodio	Adrenalina L <i>vs</i> salino	2 ml (dosis) 30 2 N	No	No	No	↓ 50% <i>vs</i> 38% NS		
Sánchez <i>et al</i> 1993 <sup>46</sup>	24 Hospitalizados 1-10 m 1º episodio	Adrenalina R <i>vs</i> salbutamol	AR 0,1/S 0,03 ml/k 1 N	Sí AR No S	Sí (> AR)	No		↓ Resistencias pulmonares (grupo AR)	
Menon <i>et al</i> 1995 <sup>47</sup>	41 Urgencias 1-12 m 1º episodio	Adrenalina L <i>vs</i> salbutamol	3 ml A/ 0,3 ml S 30 2 N	No	No	Sí (A a los 60 min)	Sí (33% A <i>vs</i> 81% S)	< t para descarga en grupo A	> FC grupo S

**Tabla II Principales ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre utilización de adrenalina comparado con placebo o broncodilatadores en bronquiolitis aguda**

Estudio	Pacientes (n)	Grupos	Dosis (mg/kg), intervalo (minutos) N° dosis, sistema (N/O)	Escala clínica <sup>1</sup>	FR <sup>1</sup>	SO2 <sup>1</sup>	% Ingresos <sup>1</sup>	Otros	E.f. 2°
Reijonen <i>et al</i> 1995 <sup>48</sup>	100 Hospitalizados 1-24 m ≥ 1 episodio	Adrenalina R vs albuterol vs salino Grupos: AR+P/ Al+P/P+AR/ P+Al	AR 0,9 mg/kg o Albuterol 0,15 mg/k (dosis 0 y 30 m) N A los 60 min todos 1 dosis de adrenalina IM 0,01 mg/k A 0,5 ml (0,5 mg-dosis total)	Si AR	Si (AR y albuterol, >AR)	No			
Bertrand <i>et al</i> 2001 <sup>49</sup> (NS)	30 Hospitalizados < 12 m 1° episodio	Adrenalina L vs salbutamol	A 0,5 ml (0,5 mg-dosis total) S 0,5 ml (2,5 mg-dosis total) Cada 2-4 h	↓ más rápido A (no dif. a las 72 h)				< t estancia y t O2	grupo A
Patel <i>et al</i> 2002 <sup>50</sup>	149 Hospitalizados ≤ 12 m 1° episodio	Adrenalina R vs albuterol vs salino N	AR 0,03 ml/k Alb 0,03 ml/k Cada 1-6 horas N	No	No	No		No dif. t estancia, t hasta oxigenación normal, t hasta ingesta normal, t hasta nebulizaciones infrecuentes (≥ 4 h)	
Ray <i>et al</i> 2002 <sup>51</sup>	91 Urgencias 2-24 m 1-2 episodios	Adrenalina L vs salbutamol	A 0,1 ml (1:10000) S 0,15 mg/k (1 mg mínimo) 20 3 N	Si (> A)	Si (> A)	Si (a partir 2 dosis, > A)	↓ A (6/45 vs 14/46, p = 0,02)		
Mull <i>et al</i> 2004 <sup>52</sup>	66 Urgencias 0-12 m 1° episodio	Adrenalina R vs albuterol	AR 0,9 mg/k Alb 0,15 mg/k 30 3 N	Si (no dif. entre grupos)	Si (no dif. entre grupos)	Si (no dif. entre grupos)	↓ S (37,5% vs 47,1%, NS) (RR 1,25; 95% IC, 0,71-2,22)	< t para descarga A (90 vs 120 m, p = 0,01)	

A adrenalina (R racémica), P placebo, S salbutamol, Alb albuterol, 1 Mejoría: sí o no, t tiempo.

y  $\beta_2$ -agonistas, con un total de 660 niños. De éstos, 5 estudios evalúan los cambios en escalas clínicas, encontrando sólo en 3 mejoría inmediatamente tras su administración (uno comparado con placebo y dos con salbutamol). En 4 estudios se evalúa la SO<sub>2</sub>, en tres se encuentran diferencias a corto plazo de escasa significación clínica (en uno a los 15 min del tratamiento, pero no a los 30 o 90 min; en otro a los 60 min pero no a los 30 y 90, en otro a los 60 min). En un estudio se detecta menor FR en el grupo tratado con adrenalina. En 6 estudios existen efectos secundarios como temblor y aumento de FC.

Con estos resultados estos autores concluyen que actualmente no existen pruebas suficientes para su uso rutinario en pacientes con bronquiolitis aguda, aunque la adrenalina podría condicionar a corto plazo (30 y 60 minutos), frente a placebo y salbutamol, una mejoría significativa de ciertos parámetros clínicos y/o funcionales.

#### UTILIDAD DE OTROS BRONCODILATADORES

Los escasos estudios publicados hasta la fecha que investigan la utilidad de fármacos anticolinérgicos (bromuro de ipatropium) y teofilina no han demostrado efectos beneficiosos en la terapia de esta enfermedad<sup>33-35</sup>.

#### CONCLUSIONES

Los resultados de los estudios realizados, apoyado en las conclusiones obtenidas tras ser analizados mediante herramientas tales como revisiones sistemáticas y/o meta-análisis, no han aclarado la eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la bronquiolitis aguda, por lo que su uso rutinario no está justificado en este momento. Es más, la aplicación de la evidencia científica actual al tratamiento de la bronquiolitis aguda está llevando a un descenso paulatino del uso de estos fármacos como se desprende de recientes publicaciones<sup>36-38</sup>.

Dado que podrían existir subgrupos de pacientes respondedores, debido a características tales como edad de presentación, etiología viral, gravedad de la enfermedad, existencia de antecedente de infecciones previas sibilantes con escasa repercusión clínica no detectadas o incluso a la posibilidad de ser el primer episodio de un paciente que va a ser asmático, asociado a los resultados a corto plazo, sobre todo en urgencias, con respecto a la posible respuesta clínica con descenso de la puntuación de las escalas, descenso de la FR, mejoría de la SO<sub>2</sub> e incluso descenso

de las tasas de hospitalización, justificaría un ensayo terapéutico analizando la respuesta a los 30-60 minutos.

La elección del fármaco a administrar es otra pregunta sin responder en el momento actual. Tal vez en pacientes no graves o mayores de 6 meses, con antecedente familiar o personal de atopia y existencia de infecciones respiratorias previas, el uso de salbutamol como tratamiento de prueba sería el primer escalón, pudiéndose valorar la adrenalina, como segundo escalón, si no existe respuesta. En los lactantes con episodios graves, sobre todo en menores de 6 meses, se podría intentar directamente la prueba terapéutica con adrenalina. Si existe una mejoría clínica, se podría mantener la terapéutica, no estando justificado en caso contrario.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1989;129:1232-1246.
2. Denny FW, Clyde WA Jr. Acute lower respiratory tract infections in non-hospitalized children. *J Pediatr* 1986; 108:635-646.
3. Henderson FW, Clyde WA, Collier AM, Denny FW *et al.* The etiologic and epidemiologic spectrum of bronchiolitis in pediatric practice. *J Pediatr* 1979;95:183-190.
4. Martín AJ, Gardner PS, McQuillin J. Epidemiology of respiratory viral infections among paediatric inpatients over six years period in North East England. *Lancet* 1978;ii:1035-1038.
5. Bonillo Perales A, Batlles Garrido J, Rubí Ruiz T. Infección respiratoria por virus respiratorio sincitial. En: Tratado de Neumología Infantil. Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. Madrid: Ergon; 2003:365-387.
6. Vicente D, Montes M, Cilla G, Pérez-Trallero E. Hospitalization for respiratory syncytial virus in the paediatric population in Spain. *Epidemiol Infect* 2003;131:867-872.
7. Nahata MC, Schad PA. Pattern of drug usage in bronchiolitis. *J Clin Pharm Ther* 1994;19:117-118.
8. Plint AC, Jonson DW, Wiebe N, Bulloch B, Pusic M, Joubert G, Pianosi P, *et al.* Practice variation among pediatric emergency departments in the treatment of bronchiolitis. *Acad Emerg Med* 2004;11(4):353-360.
9. Henry RL. The use of bronchodilators in the young infant. *Aust Paediatr J* 1988;24:269-270.

10. Aherne W, Bird T, Court SDM, Gardner PS, McQuillan J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol* 1970;23:7-18.
11. Wohl MEB, Chernick V. State of the art: Bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:759-781.
12. Matsuba K, Thurlbeck WM. A morphometric study of bronchial and bronchiolar walls in children. *Am Rev Respir* 1972;105:908-915.
13. Mallory GB, Motomaya EK, Koumbourlis AC, Mutich RL, Nakayama DK. Bronchial reactivity in infants in acute respiratory failure with viral bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1989;6:253-259.
14. Carlsen KCL, Carlsen KH. Inhaled nebulized adrenaline improves lung function in infants with acute bronchiolitis. *Respir Med* 2000;94:709-714.
15. Numa AH, Williams GD, Dakin CJ. The effect of nebulized epinephrine on respiratory mechanism and gas exchange in bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:86-91.
16. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics* 1987;79:939-945.
17. Becker AB, Nelson NA, Simons FE. The pulmonary index: assessment of a clinical score for asthma. *Am J Dis Child* 1984;138:574-576.
18. Reynolds EOR, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr* 1963;63:1205-1207.
19. Phelan PD, Williams HE. Sympathomimetic drugs in acute viral bronchiolitis: their effect on pulmonary resistance. *Pediatrics* 1969;44:493-497.
20. Chevallier B, Aegerter P, Parat S, Bidat E, Renaud C, Lagardere B. Etude comparative des nebulisations de salbutamol contre placebo a la phase aigue d'une bronchiolite chez 33 nourrissons de 1 a 6 mois. *Arch Pediatr* 1995;2:11-17.
21. Klassen TP, Rowe PC, Sutcliffe T, Ropp LJ, McDowell IW, Li MM. Randomized trial of salbutamol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1991;118:807-811.
22. Can D, Inan G, Yendur G, Oral R, Gunay I. Salbutamol or mist in acute bronchiolitis. *Acta Pediatr Jpn* 1998;40:252-255.
23. Wang EEL, Milner R, Allen U, Archibald LF. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Arch Dis Child* 1992;67:289-293.
24. Gadmoski 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;124:131-138.
25. Gadmoski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 1994;93:907-912.
26. Dobson JV, Stephens-Groff SM, McMahon SR, Stemmler MM, Brallier SL, Bay C. The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998;101:361-368.
27. Prendiville A, Rose A, Maxwell DI, Silverman M. Hypoxaemia in wheezy infants after bronchodilator treatment. *Arch Dis Child* 1987;62:997-1000.
28. Ho L, Collis G, Landau LI, Le Souef PN. Effect of salbutamol on oxygen saturation in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1991;66:1061-1064.
29. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of  $\beta_2$ -agonist in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997;100:233-239.
30. Kellner JD, Ohlsson A, Gadmoski AM, Wang EEL. Bronchodilators for bronchiolitis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
31. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, Carey TS. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children. A systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:127-137.
32. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. Epinefrina para la bronquiolitis. En: Cochrane Library plus en español. Oxford: Update Software.
33. Schuch S, Johnson D, Canny G, Reissman J, Shields M, Kosevi T, Kerem E, et al. Efficacy of adding nebulized ipratropium bromide to nebulized albuterol therapy in acute bronchiolitis. *Pediatrics* 1992;90:920-923.
34. Henry RL, Milner AD, Stokes GM. Ineffectiveness of ipratropium bromide in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1983;58:925-926.
35. Nicolai T, Pohl A. Acute viral bronchiolitis in infancy: epidemiology and management. *Lung* 1990;168 (suppl):396-405.
36. Perlstein PH, Kotagal UR, Bolling C, Steele R, Schoettker PJ, Atherton HD, Farrell MK. Evaluation of and evidence-based guideline for bronchiolitis. *Pediatrics* 1999;104:1334-1341.
37. Kotagal UR, Robbins JM, Kini NM, Schoettker PJ, Atherton HD, Kirschbaum MS. Impact of a bronchiolitis guideline. A multisite demonstration project. *Chest* 2002;121:1789-1797.
38. Muething S, Schoettker PJ, Gerhardt WE, Atherton HD, Britto MT, Kotagal ER. Decreasing overuse of therapies in the treatment of bronchiolitis by incorporating evidence at the point of care. *J Pediatr* 2004;144:703-710.
39. Mallol J, Barrueto L, Girardi G, Muñoz R, 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.
40. Schuch S, Canny G, Reisman JJ, Kerem E, Bentur L,

- Petric M, Levison H. Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1990;117:633-637.
41. Schweich PJ, Hurt TL, Walkley EL, Mullen N, Archibald LF. The use of nebulized albuterol in wheezing infants. *Pediatr Emerg Care* 1992;8:184-188.
42. Kristjánson S, Lodruo Carlsen KC, Wennergren G, Strannergard I-L, Carlsen K-H. Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers. *Arch Dis Child* 1993;69:650-654.
43. Abul-Ainine A, Luyt D. Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2002;86:276-279.
44. Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Nurs B, Cheney J, Barber S, et al. A multicenter, randomised, double-blind, controlled trial of nebulized epinephrine in infants with acute bronchiolitis. *NEJM* 2003;349:27-35.
45. Hariprakash S, Alexander J, Carroll W, Ramesh P, Randell T. Randomized controlled trial of nebulized adrenalina in acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:134-139.
46. Sánchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernick V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanism in infants with bronchiolitis. *J Pediatr* 1993;122:145-151.
47. 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;126:1004-1007.
48. Reijonen T, Korppi M, Pitkääkangas S, Tenhola S, Remes K. The clinical efficacy of nebulized racemic epinephrine and albuterol in acute bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:686-692.
49. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sánchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:284-288.
- 50.- 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.
51. Ray MS, Singh V. Comparasion of nebulized adrenaline versus salbutamol in wheeze associated respiratory tract infection in infants. *Indian Pediatr* 2002;39:12-22.
52. Mull CC, Scarfone RJ, Ferri LR, Carlin T, Salvaggio C, Bechtel KA, Trephan MAH, et al. A randomized trial of nebulized epinephrine vs albuterol in the emergency department treatment of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:113-118.