



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, Julio de 2017

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El(Los) suscrito(s):

AMANDA RAQUEL JIMENEZ RIVERA, con C.C.No. 1075230815,

CAROLINA BAUTISTA SAIZ, con C.C.No. 1075232294,

HARRY JULIÁN FALLA ESCAMILLA, con C.C.No. 1075223025,

LIENHER MARÍA THOLA PÉREZ, con C.C.No. 1032418677,

MARCIA SNEIDY JAQUE SAZA, con C.C.No. 1030532209,

Autor (es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA AL TRES POR CIENTO MAS ADRENALINA EN EL MANEJO DE LA BRONQUIOLITIS AGUDA presentado y aprobado en el año 2017 como requisito para optar al título de Especialista en Epidemiología;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que con fin es académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacional e internacional "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Vigilada Mineducación

La versión vigentey controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

AMANDA RAQUEL JIMÉNEZ RIVERA

CAROLINA BAUTISTA SAIZ

Amanda Jimenez Rivera

Firma: _____

Carla Baiz

Firma: _____

HARRY JULIÁN FALLA ESCAMILLA

LIENHER MARÍA THOLA PÉREZ

Harry Falla Escamilla

Firma: _____

Lienher María Thola Pérez

Firma: _____

MARCIA SNEYDY JAQUE SAZA

Marcia Jaques

Firma: _____



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA AL TRES POR CIENTO MAS ADRENALINA EN EL MANEJO DE LA BRONQUIOLITIS AGUDA

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
JIMÉNEZ RIVERA BAUTISTA SAIZ FALLA ESCAMILLA THOLA PÉREZ JAQUE SAZA	AMANDA RAQUEL CAROLINA HARRY JULIÁN LIENHER MARÍA MARCIA SNEYDY

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR(ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
GRILLO ARDILA	CARLOS FERNANDO

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGIA

FACULTAD: SALUD

PROGRAMA O POSGRADO: EPIDEMIOLOGIA

CIUDAD: NEIVA **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2017 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 79

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general___ Grabados___ Láminas___
Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___ Retratos___ Sinilustraciones___ Tablas o Cuadros_x__

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento: ninguno



MATERIAL ANEXO: ninguno

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

- | | |
|-------------------------|----------------------|
| 1. Bronquiolitis | Bronchiolitis |
| 2. Solución hipertónica | Hypertonic Solutions |
| 3. Adrenalina | Epinephrine |

RESUMEN DEL CONTENIDO:

El efecto sinérgico de la solución salina hipertónica al 3% mas adrenalina nebulizada puede ofrecer algún beneficio para el manejo de la bronquiolitis viral en lactantes. Esta revisión sistemática evalúa el efecto de la solución salina hipertónica nebulizada al 3% con adrenalina en lactantes con bronquiolitis viral.

Incluyendo ensayos controlados aleatorios (ECA) utilizando solución salina hipertónica nebulizada al 3% en combinación con adrenalina como intervención en lactantes de hasta 24 meses de edad con bronquiolitis aguda. Se realizo una extracción de datos, evolución de dominio de sesgos, meta-analisis y graduación de la calidad de la evidencia

Como resultado se incluyeron 11 ensayos (1124 lactantes con bronquiolitis viral) con un bajo riesgo de sesgo. 489 pacientes recibieron solución salina hipertónica al 3% más adrenalina. En ellos se evidencio una duración media significativamente más corta de la estancia hospitalaria (MD -0,71 días, 95% (IC) -1,02 a -0,41, $p < 0,00001$). Y un puntaje clínico post-inhalación significativamente menor a las 72 horas de tratamiento, escala de Wang (MD -1,8, IC 95% -2,37 a -1,23; $p < 0,00001$) y escala WDF (MD -0.65, IC 95% -1,28 a -0,02; $p < 0,04$).

La combinación de solución salina hipertónica al 3% más adrenalina reduce la estancia hospitalaria y los índices clínicos de severidad en lactantes con bronquiolitis viral aguda, pero las diferencias no fueron clínicamente relevantes.



ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

The synergistic effect of 3% hypertonic saline solution plus nebulized adrenaline may offer some benefit for the management of viral bronchiolitis in infants. This systematic review evaluates the effect of 3% nebulized hypertonic saline solution with adrenaline in infants with viral bronchiolitis.

Including randomized controlled trials (RCTs) using 3% nebulised hypertonic saline in combination with adrenaline as an intervention in infants up to 24 months of age with acute bronchiolitis. Data extraction, domain evolution of bias, meta-analysis and graduation of the quality of evidence

As a result, 11 trials (1124 infants with viral bronchiolitis) with a low risk of bias were included. 489 patients received 3% hypertonic saline plus adrenaline. A significantly shorter mean duration of hospital stay (MD -0.71 days, 95% (CI) -1.02 to -0.41, $p < 0.00001$) was evident. And a post-inhalation clinical score significantly lower at 72 hours of treatment, Wang scale (MD -1.8, 95% CI -2.37 to -1.23, $p < 0.00001$) and WDF scale (MD -0.65, 95% CI -1.28 to -0.02, $p < 0.04$).

The combination of 3% hypertonic saline plus adrenaline reduces hospital stay and clinical severity rates in infants with acute viral bronchiolitis, but the differences were not clinically relevant.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: DOLLY CASTRO BETANCOURT

Firma:

Nombre Jurado:

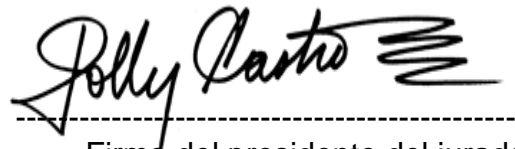
Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

Nota de aceptación:

Aprobado mediante Acta No. 005 del
19 de mayo de 2017



Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, junio del 2017.

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA AL
TRES POR CIENTO MAS ADRENALINA EN EL MANEJO DE LA
BRONQUIOLITIS AGUDA

AMANDA RAQUEL JIMÉNEZ RIVERA
CAROLINA BAUTISTA SAIZ
HARRY JULIÁN FALLA ESCAMILLA
LIENHER MARÍA THOLA PÉREZ
MARCIA SNEIDY JAQUE SAZA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
NEIVA HUILA
2017

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA AL
TRES POR CIENTO MAS ADRENALINA EN EL MANEJO DE LA
BRONQUIOLITIS AGUDA

AMANDA RAQUEL JIMÉNEZ RIVERA
CAROLINA BAUTISTA SAIZ
HARRY JULIÁN FALLA ESCAMILLA
LIENHER MARÍA THOLA PÉREZ
MARCIA SNEIDY JAQUE SAZA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Epidemiología

Asesores:

CARLOS FERNANDO GRILLO ARDILA MD MSc.
Especialista en Ginecología y Obstetricia
Magister en Epidemiología Clínica

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
NEIVA HUILA
2017

Nota de aceptación:

Aprobado mediante Acta No. 008 del
19 de mayo de 2017


Firma presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Julio de 2017

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a nuestras familias, pilares fundamentales en nuestras vidas; quienes con amor y esfuerzo han sido un apoyo incondicional en esta ardua carrera para alcanzar este sueño colectivo de convertirnos en médicos epidemiólogos; y porque a pesar de los momentos difíciles nos inspiraron y motivaron para seguir dando lo mejor de cada uno.

Queremos de igual forma, dedicar este trabajo a los docentes quienes a lo largo de estos años de estudio, dedicaron gran parte de su tiempo, conocimiento y esfuerzo para orientarnos y lograr nuestro crecimiento a nivel profesional.

*AMANDA
CAROLINA
HARRY
LIENHER
MARCIA*

AGRADECIMIENTOS

A nuestras familias por el ánimo, apoyo y comprensión brindado en todo momento; porque a pesar de no estar presentes físicamente para algunos de nosotros, procuraron siempre nuestro bienestar. A Dios por estar con nosotros en cada paso que damos, por fortalecer nuestros corazones y nuestras mentes.

A nuestro asesor el Dr. Carlos F. Grillo, quien con su gran conocimiento, experiencia y paciencia nos orientó y motivó en todo momento para desarrollar y culminar con éxito el presente trabajo.

A los docentes Dra. Dolly Castro y Dr. Jorge Ramos por la colaboración, el seguimiento y la supervisión continua a esta investigación.

A la Universidad Surcolombiana y su programa de postgrado de epidemiología de la ciudad de Neiva, a nuestros amigos y compañeros, y en general a todas aquellas personas que de manera directa o indirecta, estuvieron implicadas en la realización de esta investigación.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	16
1. METODOLOGÍA	18
1.1 TIPOS DE ESTUDIOS	18
1.2 TIPOS DE PARTICIPANTES	18
1.3 INTERVENCIÓN	18
1.4 COMPARACIÓN	19
1.5 TIPOS DE RESULTADOS	19
1.5.1 Resultados primarios	19
1.5.2 Resultados secundarios	19
1.6 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	20
1.7 RECOLECCIÓN DE DATOS	20
1.7.1 Selección de estudios	20
1.7.2. Extracción de datos	22
1.8 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.	23
1.8.1 Generación de secuencia aleatoria (comprobación de posibles sesgos de selección)	23
1.8.2 Ocultamiento de la asignación. (Verificación de posibles sesgos de selección)	24
1.8.3 Enmascaramiento de los participantes y del personal (comprobación de posibles sesgos de rendimiento)	24

	pág.
1.8.4 Enmascaramiento de la evaluación de resultados (comprobación de posibles sesgos de detección)	24
1.8.5 Datos de resultados incompletos (verificación de posibles sesgos de desgaste debido a la cantidad, naturaleza y manejo de los datos de resultados incompletos)	24
1.8.6 Reportes selectivos. (Verificación de sesgo de reporte)	25
1.8.7 Otro sesgo	25
1.9 MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO	26
1.9.1 Datos dicotómicos y continuos	26
1.9.2 Unidad de temas de análisis	26
1.9.3 Tratar los datos que faltan	26
1.9.4 Evaluación de la heterogeneidad	26
1.9.5 Evaluación de los sesgos de notificación	26
1.9.6 Síntesis de datos	26
2. RESULTADOS	28
2.1 DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS	28
2.1.1 Resultados de la búsqueda	28
2.1.2 Estudios incluidos	28
2.1.3 Estudios excluidos	31
2.2 RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	32
2.2.1 Generación aleatoria de la secuencia	32
2.2.2 Ocultamiento de la asignación	32

	pág.
2.2.3 Enmascaramiento	33
2.2.4 Datos de desenlaces incompletos	34
2.3.5 Notificación selectiva de los resultados	34
2.3.6 Otros sesgos	34
2.4 EFECTO DE LA INTERVENCIÓN	34
2.4.1 Desenlaces primarios	34
2.4.2 Desenlaces secundarios	36
3. DISCUSIÓN	43
4. CONCLUSIONES	46
5. CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES	47
6. DECLARACIONES DE CONFLICTO DE INTERÉS	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXOS	52

LISTA DE GRÁFICAS

	pág.
Figura 1. Flujo grama PRISMA	21
Figura 2. Juicio de los autores acerca de cada dominio riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos.	32
Figura 3. Juicio de los autores sobre cada dominio de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.	33
Figura 4. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace ingreso a unidad de Cuidados Intensivo Pediátrico	35
Figura 5. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace necesidad de hospitalización.	35
Figura 6. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a los 30 minutos con escala Wang de 0-12 puntos.	36
Figura 7. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a los 60 minutos con escala Wang de 0-12 puntos.	37
Figura 8. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a los 120 minutos con escala Wang de 0-12 puntos.	37
Figura 9. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a las 24 horas con escala RDAI de 0-17 puntos.	38

Figura 10. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a las 24 horas con escala de Wang de 0-12 puntos.	38
Figura 11. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a las 24 horas con escala WDF de 0-14 puntos.	39
Figura 12. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a las 48 horas con escala Wang de 0-12 puntos.	39
Figura 13. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a las 72 horas con escala Wang de 0-12 puntos.	40
Figura 14. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a las 72 horas con escala WDF de 0-12 puntos.	40
Figura 15. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace estancia hospitalaria	41
Figura 16. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace reconsultas.	41
Figura 17. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace readmisión.	42
Figura 18. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace reconsultas.	42

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Estrategias de búsqueda	51
Anexo B. Formatos de extracción de datos de cada estudio recuperado	55
Anexo C. Formatos de evaluación de riesgo de sesgos de cada estudio recuperado	66
Anexo D. Distribución de variables por desenlaces y grupos de intervención de cada estudio recuperado.	73
Anexo E. Graduación de calidad de la evidencia mediante GRADE	76

RESUMEN

Introducción: Aunque no hay un tratamiento claro, el efecto sinérgico de la solución salina hipertónica al 3% más adrenalina nebulizada puede ofrecer algún beneficio para el manejo de la bronquiolitis viral en lactantes.

Objetivos: Evaluar el efecto de la solución salina hipertónica nebulizada al 3% con adrenalina en lactantes con bronquiolitis viral.

Método de búsqueda: Se realizaron búsquedas en CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS y ClinicalTrials.gov, Sin límite de tiempo, Sin restricción de idioma También se han recuperado listas de referencias bibliográficas.

Criterios de selección: Ensayos controlados aleatorios (ECA) utilizando solución salina hipertónica nebulizada al 3% en combinación con adrenalina como intervención en lactantes de hasta 24 meses de edad con bronquiolitis aguda.

Recolección y análisis de datos: Cinco autores de la revisión realizaron de forma independiente la selección del estudio, la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos. Resolvimos los desacuerdos por consenso. Realizamos metaanálisis utilizando el paquete estadístico Cochrane RevMan 5.2. Utilizamos la diferencia de medias (MD) y la razón de riesgo (RR) como métricas del tamaño del efecto. Evaluamos la calidad de la evidencia usando el enfoque GRADE.

Resultados principales: Se incluyeron 11 ensayos que incluyeron 1124 lactantes con bronquiolitis viral aguda (siete ensayos en pacientes hospitalizados, tres ensayos en pacientes ambulatorios. Todos excepto uno de los ensayos incluidos fueron de alta calidad con un bajo riesgo de sesgo. Un total de 489 pacientes recibieron solución salina hipertónica al 3% más adrenalina. Los pacientes tratados con solución salina nebulizada al 3% más adrenalina tuvieron una duración media significativamente más corta de la estancia hospitalaria en comparación con otras intervenciones (MD -0,71 días, intervalo de confianza del 95% (IC) -1,02 a -0,41, $p < 0,00001$). También presentó un puntaje clínico post-inhalación significativamente menor a las 72 horas de tratamiento, evaluado con escala de Wang (MD -1,8, IC 95% -2,37 a -1,23; $p < 0,00001$) y evaluado con escala WDF (MD -0.65, IC 95% -1,28 a -0,02; $p < 0,04$).

Conclusión: Evidencia actual sugiere que la combinación de solución salina hipertónica al 3% más adrenalina reduce la estancia hospitalaria y los índices clínicos de severidad en lactantes con bronquiolitis viral aguda, pero estas diferencias fueron clínicamente relevantes. Se requieren más estudios para elevar la calidad de la evidencia y confirmar los beneficios de la intervención.

Palabras claves: Bronquiolitis, solución hipertónica, adrenalina

ABSTRACT

Background: Although there is no clear treatment, the synergistic effect of 3% hypertonic saline solution plus nebulized adrenaline may offer some benefit for the management of viral bronchiolitis in infants.

Objectives: To assess the effect of nebulized hypertonic 3% saline solution with epinephrine in infants with viral bronchiolitis.

Search methods: We searched CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS and ClinicalTrials.gov, without time limit, no language restriction, also reference lists of studies retrieved.

Selection criteria: Randomised controlled trials (RCTs) using nebulised hypertonic 3% saline solution in conjunction with epinephrine as an intervention in infants up to 24 months of age with acute bronchiolitis.

Data collection and analysis: Five review authors independently performed study selection, data extraction and assessment of risk of bias in included studies. We resolved any disagreements through consensus. We conducted meta-analyses using the Cochrane statistical package RevMan 5.2. We used mean difference (MD) and risk ratio (RR) as effect size metrics. We assessed the quality of the evidence using the GRADE approach.

Main results: We included 11 trials involving 1124 infants with viral bronchiolitis (seven inpatient trials, three outpatient trials). All but one of the included trials were of high quality with a low risk of bias. A total of 489 patients received 3% hypertonic saline plus epinephrine. Patients treated with nebulized 3% hypertonic saline plus epinephrine had a significantly shorter mean length of hospital stay compared to other interventions (MD -0.71 days, confidence interval of 95% (CI) -1.02 to -0.41, $p < 0.00001$). It also had a significantly lower post-inhalation clinical score at 72 hours of treatment, assessed by Wang scale (MD -1.8, 95% CI -2.37 to -1.23, $p < 0.00001$) and assessed with a WDF scale (MD -0.65, 95% CI -1.28 to -0.02, $p < 0.04$).

Conclusion: Current evidence suggests that the combination of 3% hypertonic saline plus adrenaline reduces hospital stay and clinical severity rates in infants with acute viral bronchiolitis, but these differences were clinically relevant. Further

studies are needed to raise the quality of evidence and confirm the benefits of the intervention.

Key words: Bronchiolitis, Hypertonic Solutions, epinephrine.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis se define como un cuadro agudo de obstrucción de las pequeñas vías aéreas (bronquiolos). Se refiere al primer episodio de dificultad respiratoria con sibilancias que afecta a los menores de dos años, el cual es precedido de infección del tracto respiratorio superior, seguido por tos persistente, taquipnea, aleteo nasal, crepitaciones y sibilancias¹. Existen factores de riesgo que empeoran este cuadro, dentro de los cuales se encuentran: épocas lluviosas, pacientes menores de dos meses, prematuros menores de seis meses, enfermedades congénitas cardiovasculares, displasia broncopulmonar, fibrosis quística, entre otras².

El principal agente etiológico es el virus sincitial respiratorio presente en el 90% de los menores de dos años; otros virus que causan esta patología son el rinovirus, metapneumovirus, influenza, adenovirus, coronavirus y el virus de parainfluenza. Es considerada la enfermedad de vías respiratorias inferiores más frecuente en niños menores de dos años, y aproximadamente uno de cada tres niños presenta bronquiolitis en el primer año de vida¹, con una frecuencia de ingreso hospitalario entre 2-3%³ y de estos, se estima una mortalidad de 1 a 2%². Su diagnóstico se basa principalmente en historia clínica y examen físico en niños con una presentación típica de la enfermedad y no están recomendados estudios paraclínicos⁴.

El tratamiento de la bronquiolitis viral consiste en medidas de apoyo como succión de secreciones, nutrición y mantenimiento de la hidratación⁵. Otras opciones de tratamiento incluyen el uso de broncodilatadores, corticoesteroides y solución salina hipertónica (SH); estas intervenciones cuentan con poca evidencia de calidad que respalde su utilización a excepción de la solución salina hipertónica⁶.

Debido a sus propiedades alfa y beta adrenérgicas, se ha postulado que la adrenalina puede ser una opción de tratamiento, mediante la reducción de las secreciones, el edema de la mucosa, relajación del músculo liso de las vías respiratorias y disminución del proceso inflamatorio⁷.

Según la revisión Cochrane del 2011, que incluyó 19 ensayos clínicos, la adrenalina nebulizada versus placebo en pacientes ambulatorios mostró ser eficaz en la reducción de las admisiones en el primer día (RR 0.67; 95% intervalo de confianza (CI) 0.50 a 0.89), sin diferencias en la duración de la estancia en los pacientes hospitalizados. Los autores concluyeron que la evidencia no era suficiente para apoyar el uso de adrenalina con o sin esteroides para el

tratamiento de la bronquiolitis en pacientes hospitalizados⁶. En general no se aconseja el uso de adrenalina nebulizada en niños hospitalizados, excepto si se utiliza como agente de rescate en caso de enfermedad grave⁵.

Con respecto a la solución salina hipertónica (SH), dados sus efectos teóricos en la reducción del edema de las vías respiratorias, la liberación de la obstrucción mucosa por el aclaramiento mucociliar, se ha propuesto la administración de solución salina hipertónica nebulizada como terapia potencialmente eficaz para la bronquiolitis aguda en lactantes⁸. La revisión Cochrane publicada en 2013, evidenció que la solución hipertónica al 3% puede reducir significativamente la duración de la estancia en niños hospitalizados con bronquiolitis aguda, mejorar la puntuación clínica de severidad en los primeros tres días de tratamiento en los pacientes ambulatorios e internos⁹ y reducir el riesgo de hospitalización en un 20% cuando se comparó con solución salina normal en pacientes ambulatorios¹⁰.

En algunos ensayos clínicos la adrenalina nebulizada ha mejorado transitoriamente la dificultad respiratoria, sin acortar la duración de la estancia hospitalaria cuando se compara con otros broncodilatadores¹¹. Debido a la heterogeneidad de los resultados y la falta de evidencia con respecto a un único enfoque terapéutico para el manejo de la bronquiolitis, se ha generado incertidumbre en relación a la efectividad de dichas intervenciones, teniendo en cuenta los beneficios teóricos mencionados anteriormente y que en la mayoría de los ensayos clínicos la eficacia de estas intervenciones se han probado específicamente diluidas en solución salina normal. Un reciente ensayo clínico ha sugerido que la adrenalina podría ofrecer algún beneficio en los resultados cuando se combina con solución hipertónica¹², lo que aporta nueva evidencia para la actualización de las revisiones anteriores.

El objetivo de esta revisión sistemática es determinar la efectividad de la adrenalina nebulizada racémica o común en combinación con solución salina hipertónica al tres por ciento (a cualquier dosis, frecuencia o duración de la terapia) comparada con placebo, solución salina o cualquier otra intervención a cualquier dosis, frecuencia y duración de la terapia para el tratamiento de lactantes con bronquiolitis.

1. METODOLOGÍA

1.1 TIPOS DE ESTUDIOS

Se incluyeron ensayos clínicos controlados en paralelo que evaluaron la seguridad y la eficacia de la combinación de adrenalina racémica o común con solución salina hipertónica al 3% (a cualquier dosis, frecuencia o duración de la terapia) frente a placebo, solución salina normal o cualquier otra intervención (a cualquier dosis, frecuencia o duración de la terapia) para el tratamiento de la bronquiolitis en menores de dos años.

Se excluyeron ensayos clínicos de diseño cruzado, por conglomerados, de diseño factorial, dada la naturaleza de la condición, al igual que ensayos quasi-aleatorios en virtud de que estos tienden a sobre estimar los efectos de la intervención.

1.2 TIPOS DE PARTICIPANTES

Se incluyeron estudios cuyos participantes sean niños y niñas menores de dos años previamente sanos, que acuden al servicio de urgencias o que se encuentran hospitalizados con diagnóstico de bronquiolitis aguda, definida como el primer episodio de sibilancias asociado a evidencia clínica de infección viral (fiebre, coriza o tos).

Se excluyeron estudios que reclutaron participantes con alguna patología cardiorrespiratoria, con episodios recurrentes de sibilancias o con requerimiento de ventilación mecánica dado que representan un subgrupo específico con peor pronóstico por severidad de la enfermedad.

1.3 INTERVENCIÓN

Se incluyeron ensayos clínicos controlados en los cuales los pacientes hayan sido aleatorizados a recibir micro nebulización con solución salina hipertónica al 3% junto con adrenalina común o racémica (a cualquier dosis, duración y frecuencia) para el tratamiento de la bronquiolitis.

1.4 COMPARACIÓN

Placebo, solución salina normal o cualquier otra intervención a cualquier dosis, frecuencia o duración de la terapia

1.5 TIPOS DE RESULTADOS

1.5.1 Resultados primarios.

Mortalidad (proporción de menores de dos años que fallecen como resultado de la patología de base)

Necesidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (proporción de lactantes que requiere ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos como consecuencia de su enfermedad)

Necesidad de hospitalización (proporción de menores de dos años que requieren ser manejados en el servicio de hospitalización)

Eventos adversos serios (definido como arritmia cardiaca, hemorragia intracraneal, crisis hipertensiva, desequilibrio acido-base).

1.5.2 Resultados secundarios.

Mejoría clínica acorde al criterio del médico tratante (proporción de pacientes que por examen físico o basado en el uso de cualquier escala de severidad utilizada para valorar la condición clínica del paciente, mostraron mejoría).

Estancia hospitalaria (número de días de la hospitalización)

Reconsulta (proporción de pacientes que requirieron nueva valoración médica)

Readmisión al servicio de urgencias (proporción de pacientes que requirieron volver al servicio de urgencias por persistencia de sintomatología)

Eventos adversos menores (definidos como palidez, temblor, náuseas, vómitos, taquicardia).

1.6 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se diseñó una estrategia de búsqueda sensible evaluando el efecto de la solución salina hipertónica más adrenalina en el tratamiento de la bronquiolitis. Se utilizaron las siguientes bases de datos: MEDLINE/Pubmed, Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL), EMBASE, EBSCO, LILACS (Sistema Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud), SCIELO (Biblioteca Científica Electrónica en Línea).

Desarrollamos las búsquedas mediante escaneo de estrategias de búsqueda de Revisiones sistemáticas y el examen de los términos del índice de estudios potencialmente pertinentes. Usamos una combinación de vocabulario controlado y términos de texto libres, tres conceptos principales se eligieron para la estrategia de búsqueda. El primero "Bronchiolitis". El segundo concepto "Epineprine", y por último "Saline Solution, Hypertonic", los tres con todas sus extensiones textuales, variaciones y truncamientos, esto para abarcar estudios que incluyeran la combinación de las dos sustancias ya sea como intervención o comparador.

Se realizó búsqueda manual de la lista de referencias de cada uno de los artículos incluidos para identificar artículos elegibles omitidos durante la búsqueda electrónica. También se buscó en el registro de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov), para identificar los ensayos en curso.

No aplicamos ningún año o idioma de restricción, las estrategias de búsqueda completas se pueden encontrar en el Anexo A. Se construyó una base de datos completa utilizando EndNote para almacenar todas las referencias identificadas.

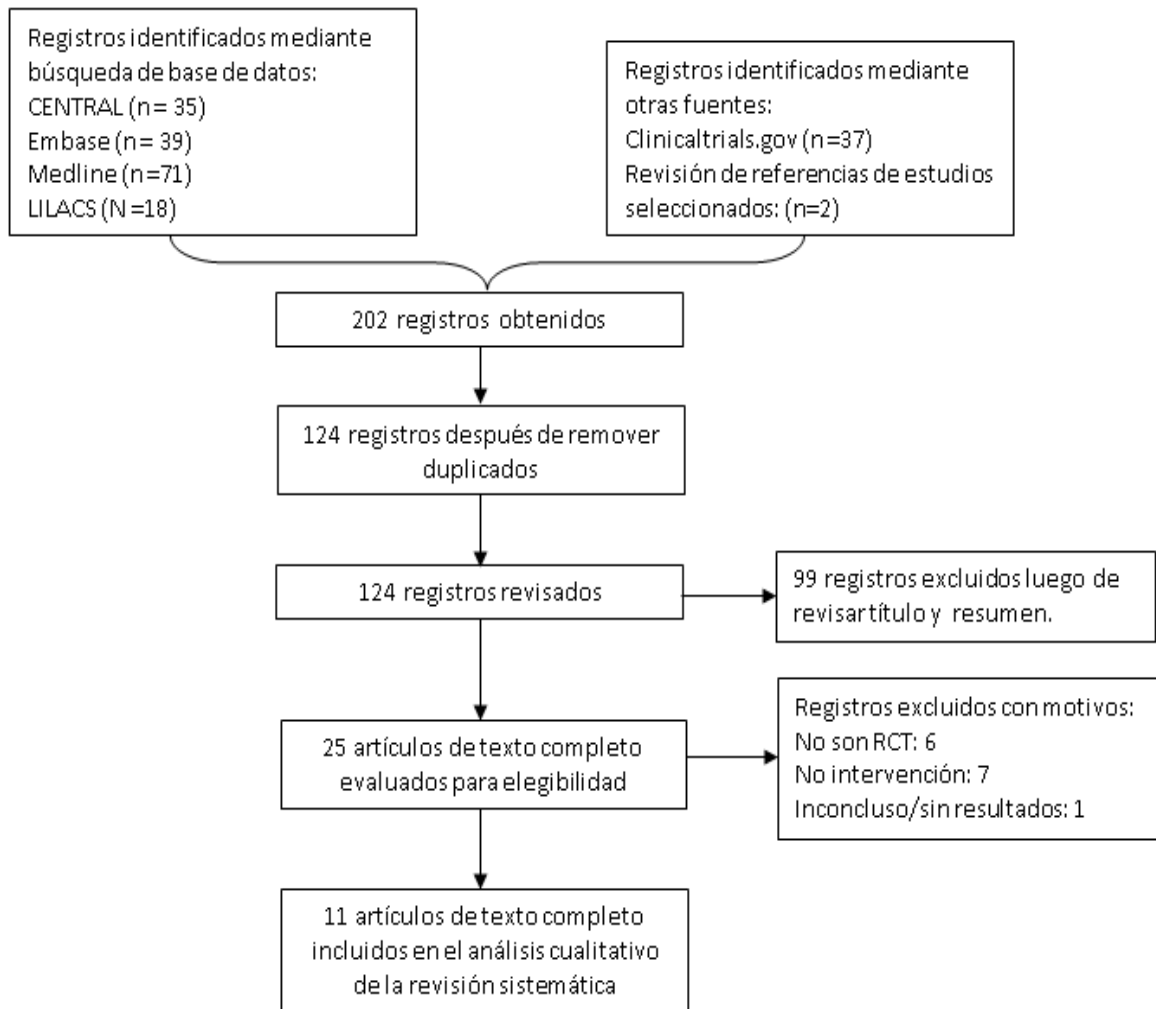
1.7 RECOLECCIÓN DE DATOS

1.7.1 Selección de estudios. Se realizó de forma independiente, pareada y por los cinco revisores (AJ, CB, HF, LT Y MJ) la revisión de los títulos, palabras clave y resúmenes (si estaban disponibles) para determinar si contaba con los correspondientes criterios de inclusión y exclusión, utilizando un formulario estándar de inclusión / exclusión. Los desacuerdos fueron resueltos por adjudicación de terceros.

Cada artículo fue calificado como 'incluir', 'excluir' o 'poco claro', y en los casos en los que se consideró poco claro, se acudió al texto completo de forma

consensuada haciendo una revisión más detallada y definiendo la inclusión o exclusión de dicho artículo. Se construyó un flujo grama PRISMA para ilustrar el proceso de selección de los estudios. (Figura 1).

Figura 1. Flujo grama PRISMA



1.7.2.Extracción de datos. Se diseñó un formato de extracción de datos, posteriormente se realizó de forma independiente, pareada y por los cinco revisores (AJ, CB, HF, LT Y MJ) la búsqueda y extracción de información usando el formato previamente diseñado, resolvimos cualquier desacuerdo con respecto a los datos extraídos mediante discusión hasta llegar a un consenso.

La extracción de datos fue basada en los siguientes elementos:

Información básica de los participantes.

Escenario en el cual se desarrolló el estudio

Criterios de inclusión y exclusión

Periodo de reclutamiento

Participantes incluidos, aleatorizados y excluidos luego de la aleatorización

Número total de grupos de intervención

Tipos de intervención: solución salina hipertónica al 3% mas adrenalina (cualquier concentración y frecuencia)

Tipos de comparación: placebo o cualquier otra intervención (cualquier concentración y frecuencia)

Duración del seguimiento

Momento de medición durante el estudio

Puntos de tiempo reportados en el estudio

Resultados primarios, secundarios y eventos adversos

Fuentes de financiación e implicaciones éticas.

Los artículos que fueron clasificados como elegibles, fueron estudios que se consideraron tipo ensayos clínicos controlados sobre la efectividad en el uso de adrenalina más Solución Salina Hipertónica 3% comparada con corticoides, broncodilatadores, solución hipertónica, placebo u otra intervención sin discriminación de dosis o duración de cada una de las terapias y que además cumplieran con la definición establecida de bronquiolitis, entendido como el primer episodio agudo de sibilancias asociadas a una infección viral (Tos, coriza o fiebre),

no se requirió de confirmación paraclínicas de infección viral; se incluyeron estudios en pacientes hospitalizados, pertenecientes al servicio de urgencias o manejados ambulatoriamente.

Cuando la información de lo anterior no estaba clara, nos pusimos en contacto con los autores de los informes originales para pedir más detalles. Los desacuerdos en cuanto a la búsqueda, selección y extracción de información fueron resueltos mediante técnica de discusión grupal por parte de los cinco revisores.

Para la evaluación de los resultados se consideró los tiempos requeridos de cada una de las terapias (en estancia hospitalaria – atención de urgencias – o de forma ambulatoria), mejoría a corto y mediano plazo de los síntomas, severidad del cuadro al ingreso o posterior a tratamiento, reingresos y acontecimientos adversos post-tratamiento.

1.8 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

La evaluación de sesgos se realizó de forma independiente y pareada por los cinco revisores, Se utilizó como herramienta el formato de riesgo de sesgo para cada estudio incluido, el cual fue extraído del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones¹³. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso o consultamos al asesor metodológico de la revisión.

1.8.1 Generación de secuencia aleatoria (comprobación de posibles sesgos de selección). Describimos para cada estudio incluido el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables. Se evaluó el método de la siguiente manera.

Bajo riesgo de sesgo (cualquier proceso verdaderamente aleatorio, por ejemplo, tabla de números aleatorios).

Alto riesgo de sesgo (cualquier proceso no aleatorio, p.ej. fecha impar o par de nacimiento, número de registro hospitalario o clínico).

Riesgo de sesgo poco claro.

1.8.2 Ocultamiento de la asignación. (Verificación de posibles sesgos de selección). Para cada estudio incluido se informó el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento. Evaluamos los métodos como sigue.

Bajo riesgo de sesgo (incluida la asignación al azar por teléfono, basada en la web y controlada por la farmacia).

Alto riesgo de sesgo (asignación aleatoria abierta, sobres no sellados o no opacos, alternancia, fecha de nacimiento).

Riesgo de sesgo poco claro.

1.8.3 Enmascaramiento de los participantes y del personal (comprobación de posibles sesgos de rendimiento). Describimos, para cada estudio incluido, las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para enmascarar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Consideramos que los estudios tenían un bajo riesgo de sesgo si estaban enmascarados, o si juzgamos que la falta de enmascaramiento hubiera sido poco probable que afectara los resultados. Se evaluó el método de la siguiente manera.

Riesgo de sesgo bajo, alto o poco claro para los participantes y el personal

Riesgo de sesgo bajo, alto o poco claro para el personal.

1.8.4 Enmascaramiento de la evaluación de resultados (comprobación de posibles sesgos de detección). Describimos los métodos utilizados, si los hay, para enmascarar a los evaluadores del resultado del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. También se juzgó si la falta de enmascaramiento hubiera sido poco probable que afectara los resultados. Se evaluó el método con un riesgo de sesgo bajo, alto o poco claro.

1.8.5 Datos de resultados incompletos (verificación de posibles sesgos de desgaste debido a la cantidad, naturaleza y manejo de los datos de resultados incompletos). Describimos, para cada estudio incluido, y para cada resultado o clase de resultados, la integridad de los datos incluyendo el desgaste y las exclusiones del análisis. Se indicó si los autores del ensayo informaron de desgaste y exclusiones y el número de participantes incluidos en el análisis en cada etapa (en comparación con el número total de participantes asignados al

azar), las razones de la deserción o la exclusión relacionadas con los resultados. Evaluamos los métodos de la siguiente manera.

Bajo riesgo de sesgo (por ejemplo; no hay datos de resultado faltantes).

Alto riesgo de sesgo (por ejemplo; es probable que las razones que causan los datos faltantes estén relacionados con el resultado verdadero, El análisis “como se trató” se realizó diferente a la intervención recibida con respecto a la asignada aleatoria).

Riesgo de sesgo poco claro.

Utilizamos un punto de corte del 20% para determinar si un estudio tenía un riesgo bajo o alto de sesgo en función del nivel de datos faltantes.

1.8.6 Reportes selectivos. (Verificación de sesgo de reporte). Para cada estudio incluido, se describió cómo se investigó la posibilidad de presentación de resultados selectivos y lo que encontraron. Evaluamos el método de esta forma.

Bajo riesgo de sesgo (donde estaba claro que los autores del estudio informaron todos los resultados pre especificados y todos los resultados esperados de interés).

Alto riesgo de sesgo (cuando los autores del estudio no informaron todos los resultados pre especificados del estudio, no especificaron uno o más resultados primarios informados, informaron incompletamente los resultados de interés y no pudimos usarlos)

Riesgo de sesgo poco claro.

1.8.7 Otros sesgos. Describimos, para cada estudio incluido, cualquier preocupación importante que tengamos acerca de otras posibles fuentes de sesgo. Se evaluó si cada estudio incluido estaba libre de otros problemas que podrían ponerlo en riesgo de sesgo. Se evaluaron los métodos de la siguiente manera.

Bajo riesgo de otro sesgo.

Alto riesgo de otro sesgo.

Riesgo poco claro de otro sesgo.

1.9 MEDIDAS DEL EFECTO DEL TRATAMIENTO

1.9.1 Datos dicotómicos y continuos. Agrupamos los ensayos clínicos con variables dicotómicas, mediante riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Utilizamos la diferencia de medias (DM) y el IC del 95% como las medidas del tamaño del efecto para los resultados continuos

1.9.2 Unidad de temas de análisis. Las unidades de análisis eran individuos. Cuando identificamos un ensayo clínico que asignó al azar a los participantes a varios brazos, se dividió en un grupo experimental que correspondía a nuestra intervención planteada y determinamos qué grupos de intervención eran relevantes agrupándolos en un solo brazo denominado “cualquier otra intervención”, con el fin de crear una comparación única pareada.

1.9.3 Tratamiento de los datos que faltantes. Hemos identificado los niveles de desgaste en los ensayos incluidos y hemos realizado análisis para todos los resultados, en la medida de lo posible, sobre la base de la intención de tratar, es decir, tratamos de incluir todos los participantes asignados al azar a cada grupo en los análisis, independientemente de si recibieron o no la intervención asignada. Se abordó el impacto potencial de los datos faltantes en la evaluación del riesgo de sesgo (dominio de datos de resultados incompletos).

1.9.4 Evaluación de la heterogeneidad. Se evaluó la heterogeneidad estadística en cada meta-análisis utilizando los valores de I^2 y Chi^2 . Consideramos que la heterogeneidad es sustancial si el valor estadístico de I^2 es superior al 40% y si el valor de P era menor que 0,10 en la prueba de heterogeneidad de Chi^2 ¹³.

1.9.5 Evaluación de los sesgos de notificación. No evaluamos el sesgo de publicación debido al pequeño número de ensayos recuperados para cada resultado y comparación.

1.9.6 Síntesis de datos. Realizamos el análisis estadístico utilizando RevMan 5.3 (RevMan 2014). Meta-analizamos los resultados cuantitativos dentro de las diferentes comparaciones cuando los estudios fueron coherentes en términos clínicos y los datos estaban disponibles. No hubo restricciones basadas en el riesgo de sesgo. Se realizaron meta-análisis de cuerdo a cada desenlace tomando los resultados reportado luego de la exposición a la intervención y no antes ni durante esta, independiente del escenario hospitalizado o ambulatorio. Se

combinaron los resultados utilizando modelo de efectos aleatorios si heterogeneidad era significativa. Se realizaron metaanálisis de los resultados dicotómicos utilizando métodos de Mantel-Haenszel y métodos de varianza inversa para resultados continuos. Todos los resultados se informan con un IC del 95%.

2. RESULTADOS

2.1 DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

2.1.1 Resultados de la búsqueda. Con la estrategia de búsqueda utilizada, se obtuvo un total de 202 registros, de los cuales se removieron 78 ya que se identificaron como duplicados. Después de revisar títulos y resúmenes, se seleccionaron 25 artículos para ser evaluados como texto completo. Finalmente 11 ensayos clínicos cumplieron con los criterios de inclusión; Al-Ansari 2010¹⁴, Anil 2010¹⁵, Bueno 2014¹⁶, Flores 2015¹⁷, Flores 2016¹², Grewal 2009¹⁸, Khanal 2015¹⁹, Mandelberg 2003²⁰, Miraglia 2012²¹, Pandit 2013²², Tal 2006²³ (Figura 1).

2.1.2 Estudios incluidos. De los 11 estudios incluidos, solo un ensayo fue multicéntrico el cual involucró dos Unidades de Hospitalización Pediátrica en Madrid, España (Bueno 2014). Siete estudios describieron el método utilizado para calcular el tamaño de la muestra (Grewal 2009, Al-Ansari 2010, Anil 2010, Pandit 2013, Bueno 2014, Flores 2015, y Flores 2016). Dos ensayos fueron realizados por el mismo grupo de investigadores en Israel (Mandelberg 2003, Tal 2006) y otros dos por un mismo grupo de investigadores en España (Flores 2015, Flores 2016). Los demás se realizaron en Canadá, Qatar, Turquía, Italia, India y Nepal. Todos los estudios fueron publicados en inglés.

2.1.2.1 Población. Los estudios incluidos tuvieron un total de 1.124 participantes, el tamaño de la muestra varió de 41 a 186 pacientes. Siete ensayos fueron realizados en ambiente hospitalario, tres reclutaron pacientes que ingresaban al servicio de urgencias (Grewal 2009, Al-Ansari 2010, Anil 2010) y solo uno incluyó ambos grupos poblacionales (Khanal 2015). Un artículo incluyó pacientes menores de 6 meses (Bueno 2014), cuatro incluyeron menores de 1 año (Mandelberg 2003, Tal 2006, Grewal 2009, Pandit 2013), uno hasta 18 meses (Al-Ansari 2010) y los demás hasta 24 meses. Cinco estudios reportan haber interrogado antecedentes personales y familiares de atopia, así como de exposición a humo de cigarrillo (Grewal 2009, Anil 2010, Flores 2015, Khanal 2015, Flores 2016). Nueve estudios consideraron bronquiolitis como el primer episodio de sibilancias precedido de infección del tracto respiratorio superior (Grewal 2009, Al-Ansari 2010, Anil 2010, Miraglia 2012, Pandit 2013, Bueno 2014, Flores 2015, Khanal 2015, Flores 2016); la severidad de la bronquiolitis fue especificada en cinco estudios: leve a moderada (Grewal 2009), moderada (Bueno 2014, Flores 2015 y Flores 2016) y moderada a severa (Al-Ansari 2010). Seis estudios realizaron pruebas para identificar la presencia del Virus Sincitial Respiratorio con una tasa de positividad entre 54,4% a 83,3%. Tres estudios realizaron evaluación radiológica al ingreso y de acuerdo a la evolución de los pacientes (Mandelberg 2003, Tal 2006 y Al-

Ansari 2010). Solo tres estudios no reportan los valores de la saturación de oxígeno de los pacientes al ingreso (Anil 2010, Bueno 2014, Flores 2015). Para el resto de los estudios la media de saturación varió de 90.57 a 97.45%. Ocho estudios mencionan los días de evolución de la enfermedad al momento del reclutamiento (Mandelberg 2003, Tal 2006, Al-Ansari 2010, Anil 2010, Miraglia 2012, Bueno 2014, Flores 2015, Khanal 2015) con una media que oscila entre 2 y 5.36.

Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica o cardiaca previa fueron excluidos de todos los estudios, así como aquellos que tuvieran insuficiencia respiratoria, requirieran ventilación mecánica o ingresar a Unidad de Cuidados Intensivos. Diez ensayos clínicos excluyeron aquellos pacientes con antecedente de sibilancias o diagnóstico previo de asma y cuatro ensayos descartaron aquellos pacientes que hubieran recibido tratamientos con esteroides o broncodilatadores antes del ingreso (Grewal 2009, Al-Ansari 2010, Anil 2010, Khanal 2015). Seis estudios establecen como criterio de exclusión, una saturación menor a 85% (Mandelberg 2003, Tal 2006, Grewal 2009, Al-Ansari 2010, Anil 2010, Miraglia 2012) y solo uno menor a 82% (Khanal 2015), mientras que los demás no mencionan ningún valor de referencia.

2.1.2.2 Intervenciones y Comparaciones. En todos los estudios la intervención (solución salina hipertónica al 3% más adrenalina) fue administrada por vía nebulizada. La dosis de solución salina hipertónica al 3% osciló entre 2 ml y 7 ml, solo un estudio no la reportó (Miraglia 2012). En el caso de la adrenalina, un ensayo utilizó adrenalina racémica (Grewal 2009), otro utilizó L-adrenalina (Khanal 2015); y los nueve restantes, no especificaron el tipo de adrenalina. La dosis varió entre 1mg y 3mg. En el caso de la adrenalina racémica, utilizaron 0,5ml, lo cual equivaldría a 5mg de adrenalina común aproximadamente. Todos los estudios reportaron el tipo de control utilizado; siete estudios usaron SSN 0.9% más adrenalina. Dos estudios (Flórez 2015; Flórez 2016) SSH 3% más placebo (agua estéril). Un estudio (Anil 2010) empleó cuatro grupos comparadores (SSN 0.9% + adrenalina; SSH 3% + salbutamol; SSN 0.9% + salbutamol; SSN 0.9%) y solo un ensayo utilizó en el grupo comparador una cánula nasal de alto flujo más SSN 0.9% y adrenalina (Bueno 2014). La mayoría de los ensayos administraron la intervención en dosis múltiples (n = 10) y solo uno de ellos en dosis única (Grewal 2009). La frecuencia de administración varió en cada estudio; dos de ellos administraron solo dos dosis con una diferencia de 30 minutos entre las micronebulizaciones (Anil 2010, Khanal 2015). Un estudio (Pandit 2013) realizó en primera instancia tres nebulizaciones con un intervalo de una hora entre ellas y posteriormente cada 6 horas. Cuatro emplearon micronebulizaciones cada cuatro horas (Al-Ansari 2010, Bueno 2014, Flores 2015, Flores 2016). Un estudio realizó las micronebulizaciones cada 6 horas (Miraglia 2012) y los dos restantes las realizaron cada ocho horas (Mandelberg 2003, Tal 2006).

2.1.2.3 Desenlaces. Los resultados utilizados fueron diferentes para cada ensayo clínico.

Estancia hospitalaria. Siete estudios evaluaron este resultado (Mandelberg 2013, Tal 2006, Miraglia 2012, Pandit 2013, Bueno 2014, Flores 2015, Flores 2016). Solo tres estudios lo definen como el número de días desde el ingreso hasta el alta. En todos los estudios esta evaluación fue realizada diariamente.

Mejoría clínica. Fue evaluada por todos los estudios teniendo en cuenta diferentes escalas de severidad clínica empleadas al inicio y en diferentes momentos posteriores a la intervención. Seis estudios emplearon la escala de Wang et al (Mandelberg 2003, Tal 2006, Al-Ansari 2010, Anil 2010, Miraglia 2012, Khanal 2015) la cual evalúa cuatro parámetros: frecuencia respiratoria, sibilancias, tirajes y condición general del paciente para una puntuación de 0-12. Tres estudios (Grewal 2009, Pandit 2013, Bueno 2014) utilizaron RDAI (instrumento de evaluación de dificultad respiratoria) la cual se basa en dos criterios: la presencia de sibilancias y tirajes con un puntaje entre 0-17. Dos de ellos, emplearon además el RACS (cambio en el puntaje de la evaluación respiratoria) basado en el RDAI y la frecuencia respiratoria. Por último, dos estudios (Flores 2015, Flores 2016) utilizaron el sistema de puntaje clínico Wood Downes modificada por Ferres, la cual evalúa seis criterios: sibilancias, tirajes, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, entrada de aire y cianosis con un puntaje que va de 0-14. La utilización de las escalas variaba de acuerdo a cada estudio. Seis estudios la evaluaron diariamente (Mandelberg 2013, Tal 2006, Al-Ansari, Miraglia 2012, Pandit 2013, Flores 2015). Tres estudios la evaluaron a los 30 minutos (Grewal 2009, Anil 2010, Khanal 2015). Cuatro estudios la utilizaron a los 60 minutos (Grewal 2009, Anil 2010, Bueno 2014, Khanal 2015). Dos estudios a los 90 minutos (Grewal 2009, Bueno 2014). Tres estudios a los 120 minutos (Grewal 2009, Anil 2010, Khanal 2015) y dos la realizaron cada 8 horas (Bueno 2014, Flores 2016).

Reconsulta. tres estudios (Anil 2010, Al-Ansari 201, Khanal 2015) evaluaron este desenlace. El primero lo evaluó a los dos días después del egreso, en el segundo a los 7 días después del alta médica y en el tercero al comunicarse con los padres 24 horas después de la salida para determinar cualquier visita no programada.

Readmisión. evaluada por tres estudios (Grewal 2009, Anil 2010, Al-Ansari 2010), solo el primero indica que era determinada por el pediatra a cargo.

Eventos adversos menores. valorados por cuatro estudios (Grewal 2009, Anil 2010, Pandit 2013, Flores 2016), sin embargo solo dos con resultados positivos. El

primero no lo incluía entre los resultados secundarios pero los reportaron dada la presencia de emesis y diarrea. El segundo ante frecuencia cardíaca mayor a 200 y temblor, el tercero como la presencia de taquicardia, palidez, temblor, náuseas, vómito y en el cuarto evaluaban taquicardia, palidez, transpiración, temblor e hipertensión.

Ingreso a unidad de cuidado intensivo. este desenlace fue incluido en tres estudios (Al-Ansari 2010, Campaña 2014, Flores 2016), no especifican los criterios tenidos en cuenta para determinar necesidad de ingresar a UCI.

Hospitalización. solo un estudio (Anil 2010) midió esta variable, sin embargo no determinaron de qué forma estipularon la necesidad de hospitalización.

2.1.3 Estudios excluidos. Se excluyeron estudios cuyos pacientes se encontraran ventilados, entubados o en UCI (puesto que requieren de un enfoque diferente en cuanto a descripción de su enfermedad y medidas terapéuticas específicas que podrían modificar la respuesta a nuestro objetivo de estudio); se excluyeron aquellos estudios en los cuales los pacientes cursaran con patologías de base como asma o fibrosis pulmonar.

Las razones para rechazar artículos que se tuvieron en cuenta fueron:
Ensayos clínicos no controlados.

Estudios que incluyeran pacientes con historia de patología pulmonar de base.
La información se encontraba incompleta.

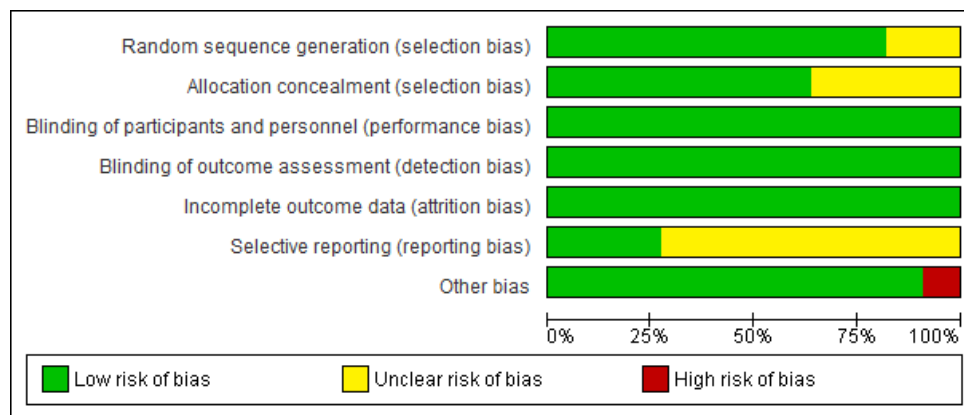
Ensayos realizados en unidad de cuidados intensivos o con pacientes ventilados y/o intubados

Mediante el método de búsqueda se obtuvo 202 artículos de los cuales se depuraron 124 al remover los duplicados, 99 de estos fueron excluidos posterior a la revisión de título o resumen (por no contar con criterios de inclusión), 25 artículos fueron considerados como elegibles, por lo cual se acudió a la revisión del texto completo (7 artículos no contaban con la intervención, 6 no eran revisiones sistemáticas y uno de los artículos era inconcluso (no aportó resultados), por lo cual solo 11 fueron incluidos en el análisis de nuestra revisión.

2.2 RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

La evaluación de riesgo de sesgos se resume por cada dominio en la figura 2 y se detalla por cada estudio y dominio evaluado en la figura 3.

Figura 2. Juicio de los autores acerca de cada dominio de riesgo de sesgo presentado como porcentajes de todos los estudios incluidos.



2.2.1 Generación aleatoria de la secuencia. Nueve ensayos (Anil 2010, Al-Ansari 2010, Bueno 2014, Miraglia 2012, Flores 2015, Flores 2016, Grewal 2009, Khanal 2015, Pandit 2013) reportaron adecuadamente un método de generación de la secuencia aleatoria utilizando un programa de computadora mediante una página web especializada, de modo que el sesgo de selección en este dominio fue bajo. En dos ensayos (Mandelberg 2003, Tal 2006) reportaron haber realizado una asignación aleatoria sin especificar el método para generar la secuencia por lo que se consideraron con riesgo poco claro de sesgo de selección.

2.2.2 Ocultamiento de la asignación. Siete ensayos implementaron adecuadamente un método válido de ocultamiento de la asignación utilizando recipientes codificados de forma secuencial con iguales características físicas o controlado por farmacia (Flores 2016, Tal 2006, Al-Ansari 2010, Khanal 2015, Flores 2015, Grewal 2009), por lo que el riesgo de sesgo en este dominio fue bajo para estos estudios. Cuatro ensayos incluidos (Anil 2010, Miraglia 2012, Mandelberg 2003, Campaña 2014) no informaron claramente el método utilizado para ocultar la asignación de las intervenciones por lo que se tomaron como de riesgo de sesgo poco claro.

Figura 3. Juicio de los autores sobre cada dominio de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Al -Ansari 2010	+	+	+	+	+	+	+
Anil 2010	+	+	+	+	+	+	+
Bueno 2014	+	+	+	+	+	+	-
Flores 2015	+	+	+	+	+	+	+
Flores 2016	+	+	+	+	+	+	+
Grewal 2009	+	+	+	+	+	+	+
Khanal 2015	+	+	+	+	+	+	+
Mandelberg 2003	+	+	+	+	+	+	+
Miraglia 2012	+	+	+	+	+	+	+
Pandit 2013	+	+	+	+	+	+	+
Tal 2006	+	+	+	+	+	+	+

+	Low risk of bias	+	Unclear risk of bias	-	High risk of bias
--------------------------------------	------------------	---------------------------------------	----------------------	------------------------------------	-------------------

2.2.3 Enmascaramiento. Dos de los once ensayos incluidos (Flores 2015, Flores 2016) utilizaron placebo para enmascarar a los participantes y el personal. Un solo

ensayo (Pandit 2013) no fue enmascarado y el resto de los ensayos describían un doble cegamiento que incluían los participantes y los investigadores. En general todos los estudios evaluaron desenlaces objetivos (ej. Estancia hospitalaria, índices de severidad mediante escalas), por lo que se consideró que la ausencia de enmascaramiento, poco podría influir en la evaluación de los resultados. De este modo todos los estudios se consideraron de bajo riesgo de sesgo.

2.2.4 Datos de desenlaces incompletos. Los once ensayos indicaron apropiadamente el desgaste y las exclusiones en cada etapa y sus razones. Además, el nivel de datos faltantes no superaba el 20% en los estudios que los tuvieron.

2.3.5 Notificación selectiva de los resultados. El protocolo del ensayo no estuvo disponible en seis de los once ensayos incluidos (Anil 2010, Al-Ansari 2010, Bueno 2014, Flores 2016, Mandelberg 2003, Tal 2006) por lo que no está claro si los informes publicados incluyen o no todos los resultados esperados. Además siete estudios (Al-Ansari 2010; Anil 2010; Bueno 2014; Grewal 2009; Khanal 2015; Mandelberg 2003; Tal 2006) reportaron efectos adversos menores en sus resultados sin que hubieran preestablecidos por lo que se consideraron de riesgo poco claro de sesgos para este dominio.

2.3.6 Otros sesgos. Ningún estudio fue patrocinado por la industria farmacéutica, un ensayo declaró recibir recursos gubernamentales (Bueno 2014), este fue clasificado como de alto riesgo por rompimiento de la asignación al azar, ya que 8 pacientes fueron cambiados del grupo original asignado. El resto de estudios (Anil 2010, Al-Ansari 2010, Miraglia 2012, Flores 2015; Flores 2016; Grewal 2009; Khanal 2015; Mandelberg 2003; Pandit 2013; Tal 2006) no declararon conflicto de interés, ni fuentes de financiación.

2.4 EFECTO DE LA INTERVENCIÓN

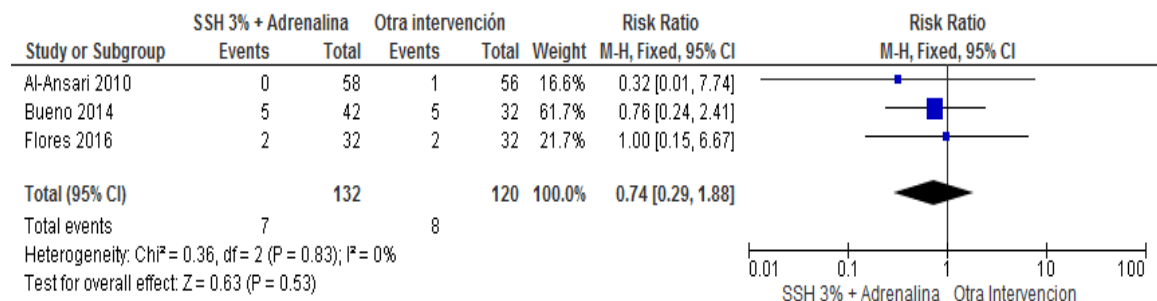
2.4.1 Desenlaces primarios

2.4.1.1 Mortalidad. De los once estudios incluidos ninguno estableció la mortalidad como un desenlace en el diseño del estudio, sin embargo en ningún estudio mencionan casos de mortalidad de los participantes.

2.4.1.2 Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos. Basado en el meta-análisis de tres estudios (Al-Ansari 2010, Bueno 2014 y Flores 2016) no se encontró

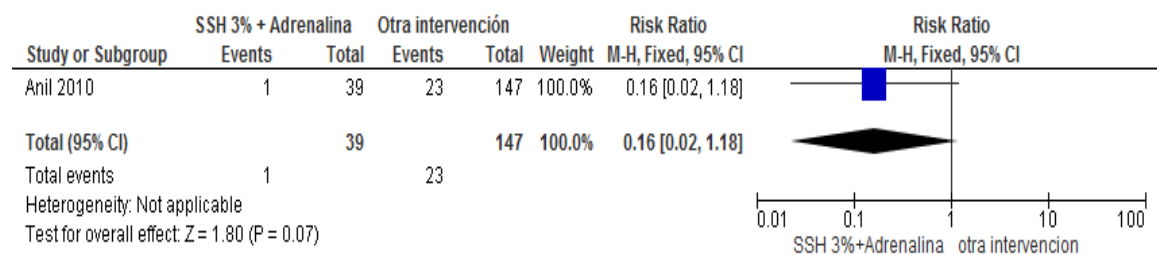
diferencia significativa en la proporción de ingresos a la unidad de cuidados intensivos pediátrico entre el grupo de solución salina hipertónica al 3% más adrenalina, comparado con cualquier otra intervención. (RR 0.74, 95%, IC 0.29 a 1.88; 252 pacientes, tres estudios; $I^2 = 0\%$; figura 4). La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en el riesgo de sesgos y en la precisión (anexo D).

Figura 4. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace ingreso a unidad de Cuidados Intensivo pediátrico.



2.4.1.3 Necesidad de hospitalización. El resultado corresponde al análisis de un ensayo (Anil 2010). No hubo evidencia de diferencias significativas en la necesidad de hospitalización entre el grupo de solución salina hipertónica al 3% más adrenalina comparado con cualquier otra intervención (RR 0.16 IC del 95%: 0,02 a 1,18; 186 participantes de un estudio; figura 5). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones de inconsistencia y precisión (anexo D).

Figura 5. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Necesidad de hospitalización.

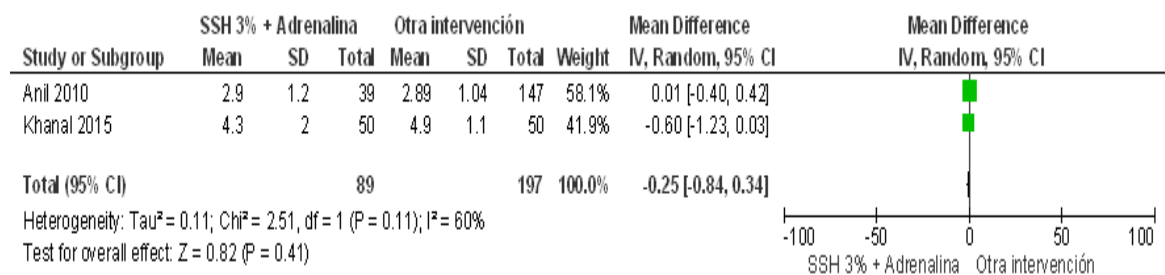


2.4.1.4 Eventos adversos serios. En los once estudios recuperados no se presentaron casos de eventos adversos serios.

2.4.2 Desenlaces secundarios.

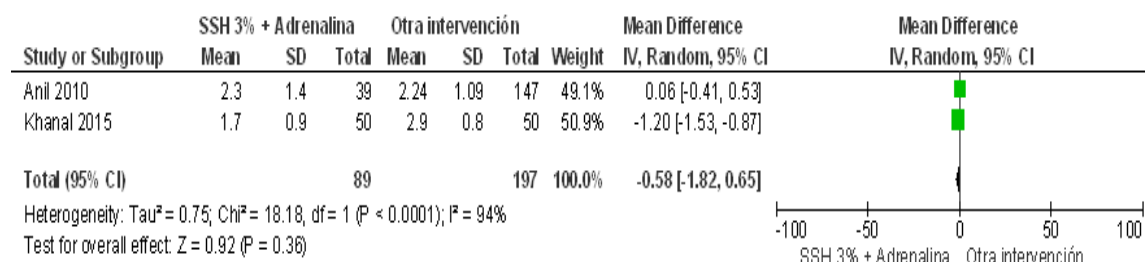
2.4.2.1 Mejoría clínica en los índices de severidad a los 30 minutos con escala Wang de 0-12 puntos. Los resultados corresponden al meta-análisis de dos ensayos (Anil 2010, Khanal 2015). No hubo evidencia de diferencias significativas en el índice clínico de severidad entre los grupos a los 30 minutos medida con escala de Wang de 0 a 12 puntos. (Diferencia de medias -0,25, IC del 95%: -0,84 a 0,34; 286 participantes, I² estadística = 60%; figura 6). La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones de inconsistencia (anexo D)

Figura 6. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a los 30 minutos con escala Wang de 0-12 puntos.



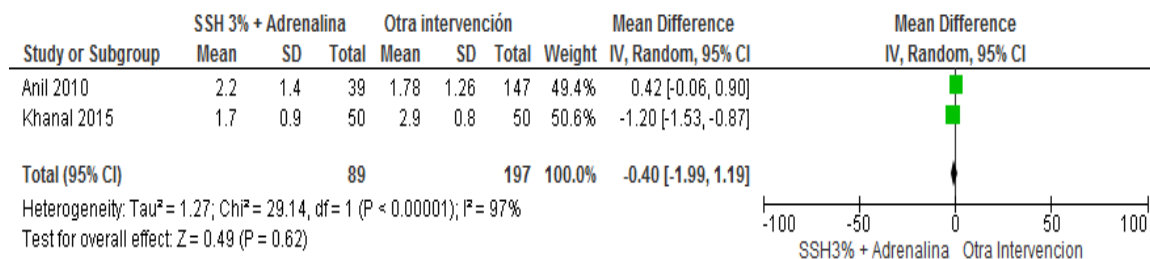
2.4.2.2 Mejoría clínica en los índices de severidad a los 60 minutos con escala Wang de 0-12 puntos. De acuerdo al meta-análisis de dos ensayos (Anil 2010, Khanal 2015). No hubo diferencias significativas en el índice clínico cuando se hizo la comparación de solución salina hipertónica al 3% más adrenalina frente a cualquier otra intervención a los 60 minutos medida con escala de Wang de 0 a 12 puntos. (Diferencia de medias -0,58, IC del 95%: -1,82 a 0,65; 286 participantes, I² estadística = 94%; figura 7). La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones de inconsistencia (anexo D)

Figura 7. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a los 60 minutos con escala Wang de 0-12 puntos.



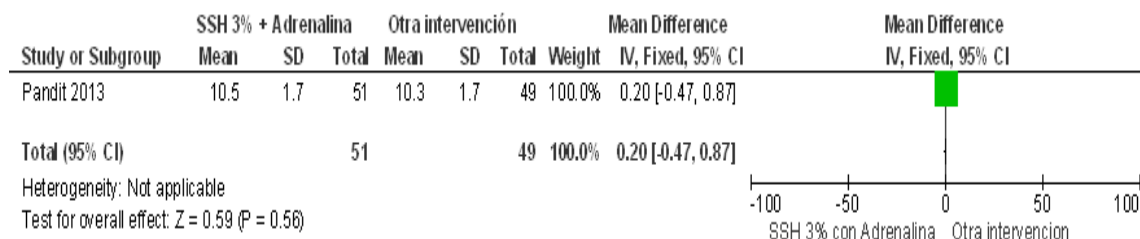
2.4.2.3 Mejoría clínica en los índices de severidad a los 120 minutos con escala Wang de 0-12 puntos. Los resultados del meta-análisis de dos ensayos (Anil 2010, Khanal 2015) no evidenciaron diferencias significativas en el índice clínico de severidad entre el grupo de solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención a los 120 minutos medida con escala de Wang de 0 a 12 puntos. (Diferencia de medias -0,40, IC del 95%: -1,99 a 1,19; 286 participantes, I² estadística = 97%; figura 8). La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones de la precisión (anexo D)

Figura 8. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a los 120 minutos con escala Wang de 0-12 puntos.



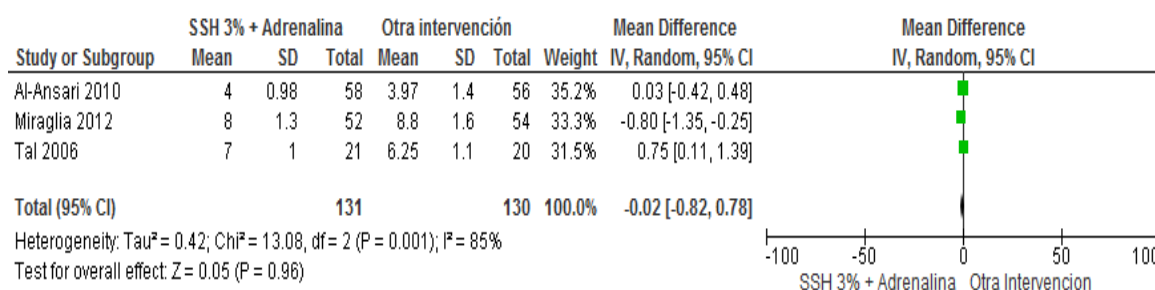
2.4.2.4 Mejoría clínica en los índices de severidad a las 24 horas con escala RDAI de 0 a 17 puntos. El análisis del ensayo de Pandit 2013 no evidenciodiferencias significativas en el índice clínico al comparar de solución salina hipertónica al 3% más adrenalina frente a cualquier otra intervención a las 24 horas medida con escala de RDAI de 0 a 17 puntos (Diferencia de medias 0,2 IC del 95%: -0,47 a 0,87; 100 participantes, un estudio; figura 9). La calidad de la evidencia fue moderada con limitaciones en la imprecisión (anexo D).

Figura 9. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a las 24 horas con escala RDAI de 0-17 puntos.



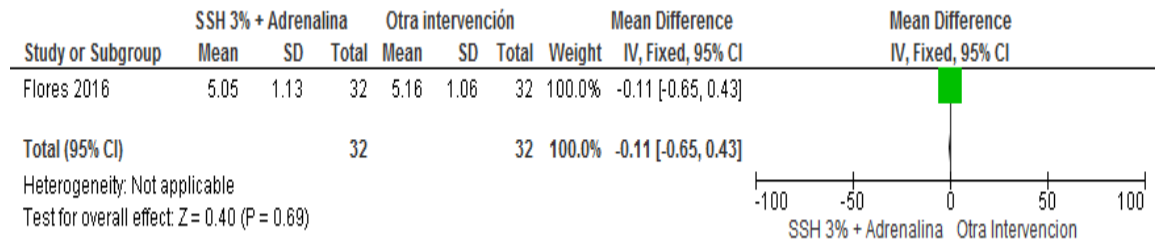
2.4.2.5 Mejoría clínica en los índices de severidad a las 24 horas con escala Wang de 0 a 12 puntos. Según el meta-análisis de tres ensayos (Al-Ansari 2010, Miraglia 2012, Tal 2006). No se encontraron diferencias significativas en el índice clínico de severidad entre el grupo de solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención medido con escala de Wang de 0 a 12 puntos a las 24 horas. (Diferencia de medias -0,02, IC del 95%: -0,82 a 0,78, 261 participantes, I² estadística = 85%, figura 10). La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones de inconsistencia (anexo D).

Figura 10. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a las 24 horas con escala de Wang de 0-12 puntos.



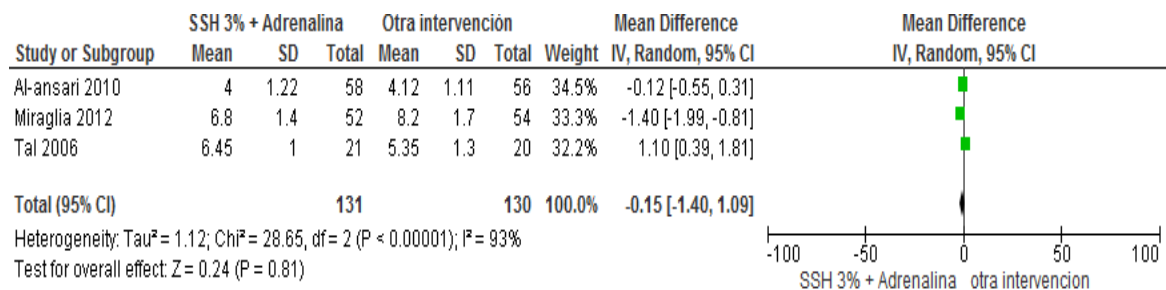
2.4.2.6 Mejoría clínica en los índices de severidad a las 24 horas con escala WDF de 0 a 14 puntos. Un ensayo reportó este desenlace (Flores 2016). No hubo evidencia de diferencia significativa en el índice clínico entre el grupo de solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención evaluado a las 24 horas con escala WDF de 0 a 14 puntos (Diferencia de medias -0.11 IC -0.65 a 0.43; 64 pacientes, 1 estudio; figura 11). Calidad de la evidencia moderada con limitaciones de impresión (anexo D).

Figura 11. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a las 24 horas con escala WDF de 0-14 puntos.



2.4.2.7 Mejoría clínica en la severidad con la escala Wang 0-12 a las primeras 48 horas. Según el metaanálisis de tres estudios (Al-Ansari 2010, Miraglia 2012, Tal 2006) la solución salina hipertónica al 3% más adrenalina no disminuye los índices de severidad cuando se compara con cualquier otra intervención, evaluado en las primeras 48 horas utilizando la escala Wang de 0 a 12 (Diferencia de medias - 0.15, IC -1.40 a 1.09; 261 pacientes, tres estudios; $I^2 = 93\%$; figura 12). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en la inconsistencia y la precisión (anexo D).

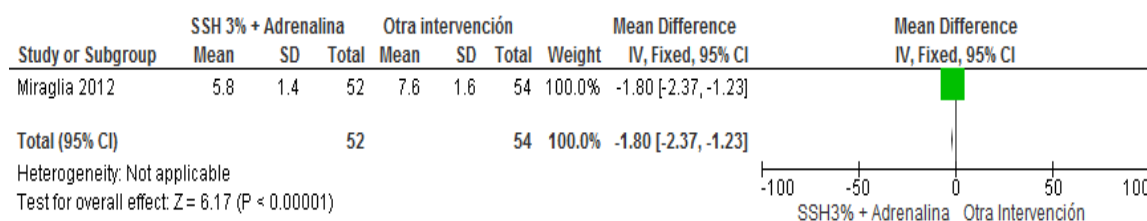
Figura 12. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a las 48 horas con escala Wang de 0-12 puntos.



2.4.2.8 Mejoría clínica en los índices de severidad a las 72 horas con escala Wang de 0 a 12 puntos. El resultado corresponde al análisis de un ensayo (Miraglia 2012), donde hubo diferencia significativa en la mejoría del índice clínico en el grupo de solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención a las 72 horas medida con escala de Wang de 0 a 12 puntos (Diferencia de medias -1.8 IC del 95%: -2.37 a -1,23; 106 participantes, un estudio;

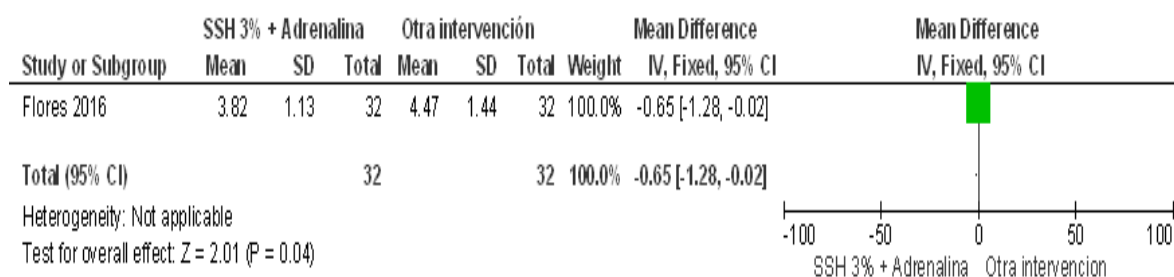
figura13). La calidad de la evidencia fue moderada por limitación en la precisión (anexo D).

Figura 13. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a las 72 horas con escala Wang de 0-12 puntos.



2.4.2.9 Mejoría clínica en los índices de severidad a las 72 horas con escala WDF de 0 a 14 puntos. El análisis del ensayo de Flores 2016, de evidencio diferencia significativa en el índice clínico de severidad al comparar solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención medidos a las 72 horas con escala de WDF de 0 a 14 puntos (Diferencia de medias -0,65% IC del 95%: -1,28 a - 0,02; 64 participantes, un estudio; figura 14). La calidad de la evidencia fue moderada por limitación en la precisión (anexo D).

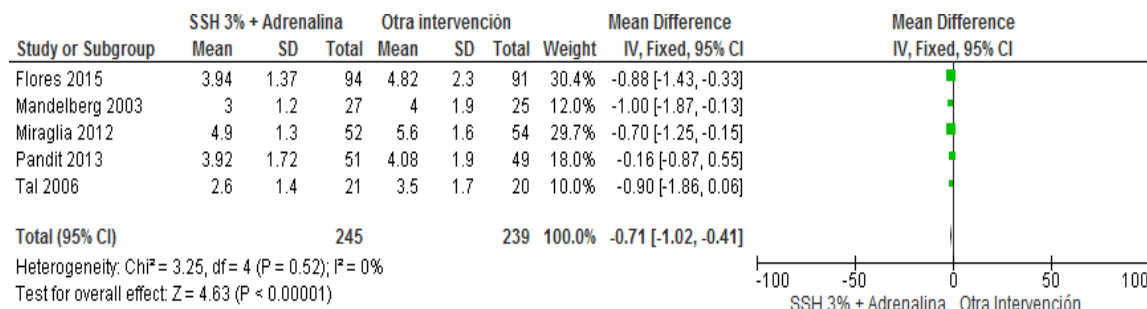
Figura 14. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace Mejoría clínica en los índices de severidad a las 72 horas con escala WDF de 0-12 puntos.



2.4.2.10 Estancia hospitalaria. Siete estudios evaluaron este desenlace, sin embargo, solo cinco contribuyen al meta-análisis (Flores 2015, Miraglia 2012, Mandelberg 2003, Pandit 2013, Tal 2006). La combinación de solución salina hipertónica al 3% más adrenalina disminuye de forma estadísticamente significativa la estancia hospitalaria en los niños con bronquiolitis comparado con cualquier otra intervención (Diferencia de media -0.71 IC -1.02 a -0.41; 484

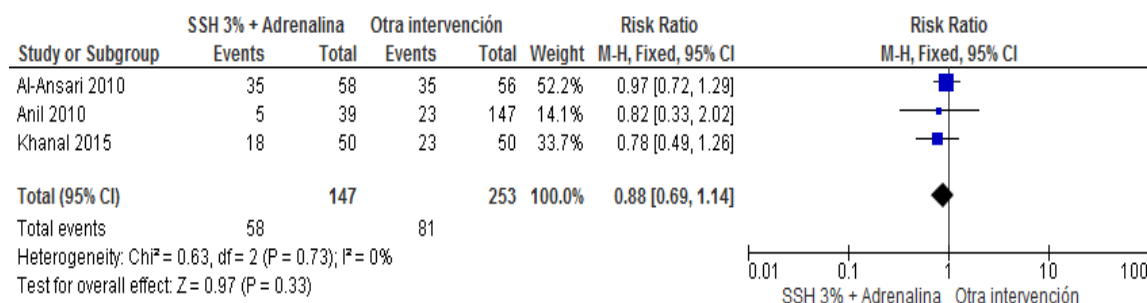
pacientes, cinco estudios; $I^2 = 0\%$; figura 15), calidad de la evidencia alta (Anexo D).

Figura 15. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace estancia hospitalaria



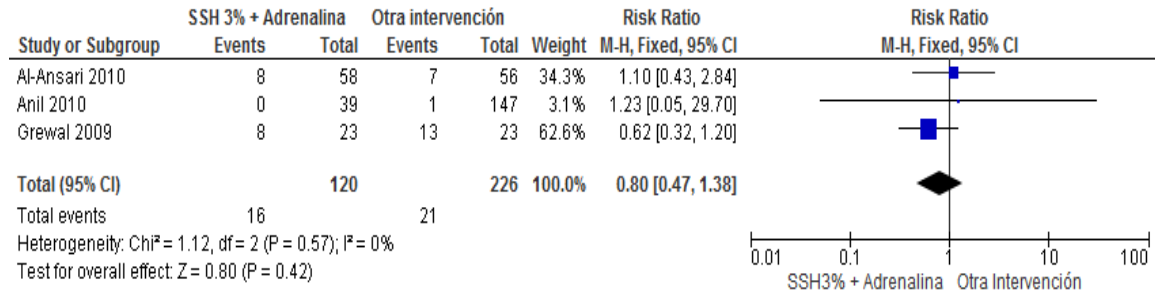
2.4.2.11 Reconsulta. Basado en el meta-análisis de tres estudios (Anil 2010, Al-Ansari 2010, Khanal 2015) no se encontró diferencia significativa en la proporción de reconsultas luego de la intervención entre el grupo de solución salina hipertónica al 3% más adrenalina comparado con cualquier otra intervención. (RR 0.88, 95%, IC 0.69 a 1.14; 400 pacientes, tres estudios; $I^2 = 0\%$; figura 16). La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la precisión. (Anexo D)

Figura 16. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace reconsultas.



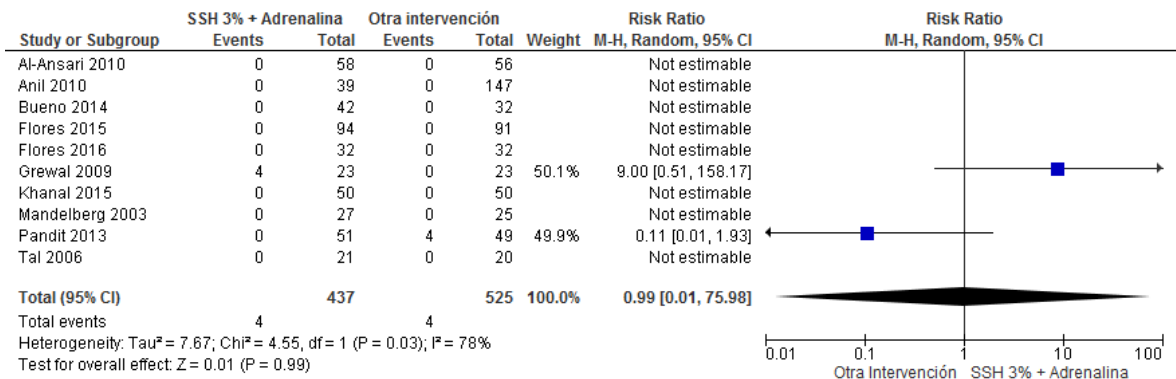
2.4.2.12 Readmisión. Según el meta-análisis de 3 estudios (Anil 2010, Al-Ansari 2010, Grewal 2009) no se hubo diferencias significativas en la proporción de readmisiones al comparar solución salina hipertónica al 3% más adrenalina frente a cualquier otra intervención. (RR 0.80, 95%, IC 0.47 a 1.38; 346 pacientes, tres estudios; $I^2 = 0\%$; figura 17). La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la precisión. (Anexo D)

Figura 17. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace readmisión.



2.4.2.13 Eventos adversos menores. Diez estudios evaluaron este desenlace, no obstante, solo dos dos contribuyeron al meta-análisis (Grewal 2009, Pandit 2013); a partir del cual se encontró que la combinación de solución salina hipertónica al 3% más adrenalina no se asocia de forma estadísticamente significativa con una mayor probabilidad de presentar eventos adversos en los niños con bronquiolitis (RR 0.99, 95% IC 0.01 a 75.98; 395 pacientes, cuatro estudios; I² = 78%, figura 18). Calidad de la evidencia muy baja por limitaciones en la inconsistencia y la precisión (Anexo D).

Figura 18. Forest plot de la comparación solución salina hipertónica al 3% más adrenalina versus cualquier otra intervención, desenlace reconsultas.



3. DISCUSIÓN

Once ensayos clínicos (1124 participantes) cumplieron con los criterios de inclusión para esta revisión. Ocho estudios compararon el uso de solución salina hipertónica al 3% mas adrenalina con solución salina al 0.9% mas adrenalina (solo uno de estos implemento además el uso de una cánula nasal de alto flujo); dos estudios utilizaron placebo mas solución salina hipertónica al 3%; y un ensayo clínico empleo cuatro grupos de control en los cuales se usaron combinaciones con salbutamol y solución salina normal al 0.9%.

Con una evidencia de alta calidad, la combinación de solución salina hipertónica al 3% mas adrenalina disminuye la estancia hospitalaria en los niños con bronquiolitis (Diferencia de media -0.71 IC -1.02 a -0.41; 484 pacientes, cinco estudios; I²= 0%). Los resultados obtenidos en la valoración de la severidad clínica, sólo muestra mejoría a las 72 horas de iniciada la intervención, medida con dos tipos de escalas diferentes: Wang y WDF (Diferencia de medias -1.8 IC del 95%: -2.37 a -1,23; 106 participantes, un estudio; Diferencia de medias -6,65% IC del 95%: -1,28 a - 0,02; 64 participantes, un estudio; respectivamente. Moderada calidad de la evidencia). La solución salina hipertónica al 3% mas adrenalina no reduce la necesidad de hospitalización (RR 0.16 IC del 95%: 0,02 a 1,18; 186 participantes de un estudio; evidencia de muy baja calidad); ni el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (RR 0.74, 95%, IC 0.29 a 1.88; 252 pacientes, tres estudios; I² = 0%; baja calidad de la evidencia). Además no se observa efecto positivo sobre la tasa de readmisión y reconsulta en los pacientes con bronquiolitis (RR 0.80, 95%, IC 0.47 a 1.38; 346 pacientes, tres estudios; I² = 0%; RR 0.88, 95%, IC 0.69 a 1.14; 400 pacientes, tres estudios; I² =0%;respectivamente. Moderada calidad de la evidencia). Ningún ensayo clínico reporta eventos adversos mayores; y la ocurrencia de eventos adversos menores relacionados con el uso de la intervención no presenta diferencia significativa con respecto al grupo control (RR 0.99, 95% IC 0.01 a 75.98; 395 pacientes, cuatro estudios; I²= 78%; muy baja calidad de la evidencia).

Esta revisión recupero ensayos clínicos aleatorizados alrededor del mundo incluyendo países de altos y bajos ingresos; con una población de niños menores de 2 años captados de diferentes contextos, ya que se incluyeron pacientes hospitalizados, ambulatorios y del servicio de urgencias; por lo cual la evidencia obtenida de esta revisión puede tener una amplia aplicabilidad. La población reclutada abarcó niños con diferentes índices de severidad de bronquiolitis (leve, moderada y severa); sin embargo se debe tener cuidado al momento de extrapolar los resultados obtenidos de esta revisión ya que no se incluyeron pacientes con requerimiento de ventilación mecánica, ingreso a unidad de cuidados intensivos; saturación menor a 85% o antecedente de enfermedad cardiopulmonar.

Por otra parte los desenlaces evaluados fueron el ingreso a unidad de cuidados intensivos, necesidad de hospitalización, eventos adversos mayores y menores, mejoría clínica, estancia hospitalaria, reconsulta y readmisión; sin embargo uno de los resultados clínicamente más relevantes, como lo es mortalidad; no se pudo evaluar, ya que no fue informado en ningún ensayo clínico.

En promedio la calidad de la evidencia fue baja y moderada dado que la mayoría de estudios presentaban limitaciones en la precisión debido al tamaño de la población, heterogeneidad de medición de los desenlaces y también limitaciones en el riesgo de sesgos principalmente en reporte selectivo de los datos. No fue factible evaluar el sesgo de publicación ya que las comparaciones incluyeron menos de 10 estudios. La intervención utilizada es relevante en la práctica debido a que combina las dos opciones terapéuticas más utilizadas en la actualidad para el manejo de la bronquiolitis, sin embargo los resultados solo se pueden extrapolar a la solución salina hipertónica al 3%, ya que las concentraciones al 5% y 7% no fueron evaluadas. Por último existe una alta variabilidad en el grupo comparador utilizado, ya que algunos estudios compararon frente a solución salina hipertónica más placebo o salbutamol; otros frente a solución salina normal más adrenalina o salbutamol y otro contra solo solución salina normal.

Esta revisión sistemática tiene muchas fortalezas con respecto al proceso de revisión: nos adherimos a los objetivos predefinidos y estudiamos los criterios de elegibilidad; Nuestra búsqueda bibliográfica incluyó un rango apropiado de bases de datos para recuperar tantos estudios elegibles y relevantes como sea posible. Sin embargo, la forma como fueron presentados los resultados en los estudios fue heterogénea lo que hizo difícil su análisis y no se realizó análisis de subgrupos para tratar de explicar la heterogeneidad, la calidad de la evidencia de la revisión es baja lo cual quiere decir que la confianza en el efecto encontrado es baja y cualquier estudio nuevo puede modificar nuestras conclusiones.

La revisión sistemática cochrane del 2013¹⁰ que evaluó dentro de sus intervenciones la solución salina hipertónica al 3% incluida la combinación con adrenalina, encontró una reducción de la estancia hospitalaria en 1,2 días cuando se comparó con solución salina normal en pacientes con bronquiolitis no severa hospitalizados, nosotros también encontramos una reducción estadísticamente significativa de la estancia hospitalaria de 0.71 días en el grupo de solución hipertónica al 3% más adrenalina cuando se comparó con cualquier otra intervención, sin aumentar la aparición de efectos adversos menores. Esta misma revisión¹⁰ encontró en el análisis agrupado una reducción en los índices de severidad al tercer día en un 29% considerada clínicamente relevante. En nuestro análisis encontramos una reducción estadísticamente significativa de los índices de severidad a las 72 horas cuando se midieron con escala de Wang y WDF de

15% y 4,6% respectivamente, la cual consideramos que no fue clínicamente relevante, en cuanto a que la magnitud no representaba un cambio de un estado de severidad a otro. La presente revisión añade sustancialmente más datos a las comparaciones de interés. Sin embargo, hace falta evidencia de mayor calidad de la combinación de solución salina hipertónica al 3% más adrenalina en la mejoría de los índices clínicos entre pacientes hospitalizados.

4. CONCLUSIONES

La solución salina al 3% más adrenalina nebulizada reduce la duración media de la estancia hospitalaria en 0.71 días y mejora los índices clínicos de severidad a las 72 horas luego de recibir dicha intervención cuando son medidos con las escalas de Wang y WDF. No obstante a pesar que estas diferencias fueron estadísticamente significativas no parecen ser clínicamente relevantes, por el momento no ha evidencia de alta calidad que apoye el uso preferente de solución salina al 3% más adrenalina nebulizada sobre cualquier otra intervención para tratar los lactantes con bronquiolitis.

Se requieren más ensayos controlados aleatorios, preferiblemente multicéntricos, para evaluar la efectividad de la solución salina hipertónica al 3% más adrenalina nebulizada en neonatos con bronquiolitis viral aguda, principalmente en los neonatos que acuden al servicio de urgencias o servicios de estancia corta, que incluyan desenlaces como mortalidad y efectos adversos serios en los niños hospitalizados con bronquiolitis aguda. Se sugiere que los próximos estudios utilicen la escala de Wang en la evaluación de los índices de severidad para hacer más homogéneos los resultados.

5. CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

CB, HF, contribuyó al desarrollo de protocolos, búsqueda, relevancia e inclusión, evaluación de calidad

AJ, CB, HF, LT y MJ examinaron los títulos de los artículos identificados mediante la búsqueda bibliográfica, evaluaron la calidad de la evidencia en los ensayos incluidos, extrajeron los datos, realizaron análisis de datos, redactaron el primer borrador de la revisión e hicieron enmiendas posteriores.

AJ, LT y MJ contribuyeron al desarrollo del protocolo, el análisis y la edición de la revisión.

6. DECLARACIONES DE CONFLICTO DE INTERÉS

Amanda R Jiménez Rivera no tiene conflictos de interés conocidos, Carolina Bautista Saiz no tiene conflictos de interés conocidos, Harry J Falla Escamilla no tiene conflictos de interés conocidos, Lienher M Thola Pérez no tiene conflictos de interés conocidos, Marcia S Jaque Saza no tiene conflictos de intereses conocidos. Ninguno de los autores de la revisión está o ha estado involucrado con los estudios incluidos en esta revisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National institute for health and clinical excellence. Bronchiolitis in children: diagnosis and management. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health which is based at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. United Kingdom; 2015.
2. Ministerio de Salud y Protección Social, Universidad de Antioquia. Guía de practica clínica: para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolitis en niños y niñas menores de 2 años. Colombia; 2014.
3. Ricci V, Delgado Nunes V, Murphy MS, Cunningham S. Bronchiolitis in children: summary of NICE guidance. *BMJ : British Medical Journal*. 2015;350.
4. Florin TA, Plint AC, Zorc JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10065):211-24.
5. Sakulchit T, Goldman RD. Nebulized epinephrine for young children with bronchiolitis. *Can Fam Physician*. 2016;62(12):991-3.
6. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(6):CD003123.
7. Wohl ME, Chernick V. State of the art: bronchiolitis. *The American review of respiratory disease*. 1978;118(4):759-81.
8. Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(1):36-40.
9. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(7):CD006458.

10. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015;136(4):687-701.
11. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *The Journal of pediatrics*. 1995;126(6):1004-7.
12. Flores-Gonzalez JC, Matamala-Morillo MA, Rodriguez-Campoy P, Perez-Guerrero JJ, Serrano-Moyano B, Comino-Vazquez P, et al. Epinephrine Improves the Efficacy of Nebulized Hypertonic Saline in Moderate Bronchiolitis: A Randomised Clinical Trial. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142847.
13. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011.
14. Al-Ansari K, Sakran M, Davidson BL, El Sayyed R, Mahjoub H, Ibrahim K. Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *J Pediatr*. 2010;157(4):630-4, 4 e1.
15. Anil AB, Anil M, Saglam AB, Cetin N, Bal A, Aksu N. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol-normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(1):41-7.
16. Bueno Campana M, Olivares Ortiz J, Notario Munoz C, Ruperez Lucas M, Fernandez Rincon A, Patino Hernandez O, et al. High flow therapy versus hypertonic saline in bronchiolitis: randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2014;99(6):511-5.
17. Flores-Gonzalez JC, Matamala-Morillo MA, Rodriguez-Campoy P, Perez-Guerrero JJ, Serrano-Moyano B, Comino-Vazquez P, et al. Epinephrine Improves the Efficacy of Nebulized Hypertonic Saline in Moderate Bronchiolitis: A Randomised Clinical Trial. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142847.
18. Grewal S, Ali S, McConnell DW, Vandermeer B, Klassen TP. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with epinephrine in the treatment of acute

bronchiolitis in the emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(11):1007-12

19. Khanal A, Sharma A, Basnet S, Sharma PR, Gami FC. Nebulised hypertonic saline (3%) among children with mild to moderately severe bronchiolitis--a double blind randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2015;15:115.

20. 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(2):481-7.

21. Miraglia Del Giudice M, Saitta F, Leonardi S, Capasso M, Niglio B, Chinellato I, et al. Effectiveness of nebulized hypertonic saline and epinephrine in hospitalized infants with bronchiolitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012;25(2):485-91.

22. Pandit S, Dhawan N, Thakur D. Utility of hypertonic saline in the management of acute bronchiolitis in infants: a randomized controlled study. *Int J Clin Pediatr.* 2013;2(1):24–29

23. 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(3):169-73.

ANEXOS

Anexo A. Estrategias de búsqueda

Estrategia de búsqueda electrónica en CENTRAL

Tipo de búsqueda	Actualizada
Base de datos	CENTRAL
Plataforma de búsqueda	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Fecha de búsqueda	05/05/2017
Rango de tiempo	Sin límite de tiempo
Lenguaje	Sin restricción de lenguaje
Otros límites	Trials
Resultado de la estrategia	<ol style="list-style-type: none"> 1 MeSH descriptor: [Bronchiolitis] explode all trees (345) 2 MeSH descriptor: [Bronchiolitis, Viral] explode all trees(107) 3 Bronchiolitides (0) 4 Viral Bronchiolitides (0) 5 Bronchiolitis, Viral (304) 6 Bronchiolitides, Viral (0) 7 viral bronchiolitis (304) 8 MeSH descriptor: [Pramyxoviridae] explode all trees (293) 9 MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus Infections] explode all treeS (251) 10 MeSH descriptor: [Influenza, Human] explode all trees (1616) 11 MeSH descriptor: [Picornaviridae] explode all trees(358) 12 MeSH descriptor: [Adenoviridae] explode all trees (160) 13 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 (2944) 14 MeSH descriptor: [Hypertonic Solutions] explode all trees (663) 15 MeSH descriptor: [Saline Solution, Hypertonic] explode all trees (468) 16 Solution*, Hypertonic (1006) 17 Hypertonic Solution*, Saline (731) 18 Saline Hypertonic Solution* (731) 19 Saline Solution*, Hypertonic (731) 20 Solution*, Saline Hypertonic (731) 21 Sodium Chloride Solution*, Hypertonic (340) 22 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 (1006) 23 13 and 22 (46)
Referencias recuperadas	35
Referencias sin duplicados	35

Estrategia de búsqueda electrónica en MEDLINE

Tipo de búsqueda	Actualizada
Base de datos	<ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE • MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations • MEDLINE Daily Update
Plataforma de búsqueda	Pubmed
Fecha de búsqueda	05/05/2017
Rango de tiempo	Sin límite de tiempo
Lenguaje	Sin restricción de lenguaje
Otros límites	Randomized Clinical Trials
Resultado de la estrategia	<p>#32 (#11 AND #22 AND #31) 71</p> <p>#31 (#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 #29 OR #30) 7949</p> <p>#30 Sodium Chloride Solution*, Hypertonic 220</p> <p>#29 Solution*, Saline Hypertonic 7949</p> <p>#28 Saline Solution*, Hypertonic 5717</p> <p>#27 Saline Hypertonic Solution* 2</p> <p>#26 Hypertonic Solution*, Saline 2191</p> <p>#25 "Saline Solution, Hypertonic" [Mesh] 5235</p> <p>#24 Solution*, Hypertonic 13802</p> <p>#23 "Hypertonic Solutions" [Mesh] 11372</p> <p>#22 (#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21) 149602</p> <p>#21 "Adenoviridae" [Mesh] 33839</p> <p>#20 "Picornaviridae" [Mesh] 36587</p> <p>#19 "Influenza, Human" [Mesh] 42234</p> <p>#18 "Paramyxoviridae" [Mesh] 31180</p> <p>#17 viral bronchiolitis 2883</p> <p>#16 Bronchiolitides, Viral 2883</p> <p>#15 Viral Bronchiolitides 2883</p> <p>#14 "Bronchiolitis, Viral" [Mesh] 1418</p> <p>#13 Bronchiolitides 11605</p> <p>#12 "Bronchiolitis" [Mesh] 7433</p> <p>#11 (#9 NOT #10) 3469600</p> <p>#10 (animals [mh] NOT humans [mh]) 4322408</p> <p>#9 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) 4016790</p> <p>#8 groups [tiab] 1701707</p> <p>#7 trial [tiab] 464265</p> <p>#6 randomly [tiab] 270335</p> <p>#5 drug therapy [sh] 1921703</p> <p>#4 placebo [tiab] 184166</p> <p>#3 randomized [tiab] 407870</p> <p>#2 controlled clinical trial [pt] 519296</p> <p>#1 randomized controlled trial [pt] 432708</p>
Referencias recuperadas	71
Referencias sin duplicados	71

Estrategia de búsqueda electrónica en EMBASE

Tipo de búsqueda	Actualizada
Base de datos	EMBASE
Plataforma de búsqueda	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	05/05//2017
Rango de tiempo	Sin limite de tiempo
Lenguaje	Sin restricción de lenguaje
Otros límites	Randomized Clinical Trials
Resultado de la estrategia	<p>#1. random* (1.354.729) #2. factorial* (30.694) #3. crossover* (82.042) #4. cross AND over* (223.406) #5. 'cross over*' (27.232) #6. placebo* (392.745) #7. doubl* AND next AND blind* (2.333) #8. singl* AND next AND blind* (1.224) #9. assign*(307.966) #10. allocate*(68.824) #11. volunteer*(227.248) #12. 'crossover procedure'/exp(50.580) #13. 'double blind procedure'/exp(137.120) #14. 'randomized controlled trial'/exp(443.071) #15. 'single blind procedure'/exp(26.623) #16. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15(2.154.426) #17. 'bronchiolitis'/exp(17.927) #18. 'viral bronchiolitis'/exp(1.331) #19. bronchiolitis, AND viral(3.615) #20. virus AND bronchiolitis(5.791) #21. 'paramyxoviridae'/exp(43.477) #22. 'influenza'/exp(76.779) #23. 'picornaviridae'/exp(49.860) #24. 'adenoviridae'/exp(39.649) #25. syncytial AND respiratory AND virus*(19.009) #26. respiratory AND syncytial AND pneumovirus(271) #27. rsv(12.891) #28. 'respiratory syncytial virus infection'/exp(3.309) #29. #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28(216.838) #30. 'hypertonic solution'/exp(5.594) #31. hypertonic AND solutions(3.061) #32. solution, AND hypertonic(8.751) #33. hypertonic AND sodium AND chloride AND solution(3.733) #34. saline AND hypertonic AND solution*(3.059) #35. hypertonic AND solution*, AND saline(3.059) #36. saline AND solution*, AND hypertonic(3.059) #37. solution*, AND saline AND hypertonic(3.059) #38. #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37(9.765) #39. #16 AND #29 AND #38(39)</p>
Referencias recuperadas	39
Referencias sin duplicados	36

Estrategia de búsqueda electrónica en LILACS

Tipo de búsqueda	Actualizada
Base de datos	LILACS http://lilacs.bvsalud.org/es/
Plataforma de búsqueda	Biblioteca Virtual en Salud (BVS)
Fecha de búsqueda	05/05/2017
Rango de tiempo	Sin limite de tiempo
Lenguaje	Sin restricción de lenguaje
Otros límites	Randomized Clinical Trials
Resultado de la estrategia	(tw:(bronquiolitis)) OR (tw:(Bronchiolitis, Viral)) AND (tw:(solución salinahipertonica)) AND (tw:(((PT ensayo clínico controladoaleatorio OR PT ensayo clínico controlado OR PT estudiomulticéntrico OR MH ensayos clínicos controladosaleatorioscomoasunto OR MH ensayos clínicos controladoscomoasunto OR MH estudiosmulticéntricoscomoasunto OR MH distribuciónaleatoria OR MH métodoobleciego OR MH metodo simple-ciego) OR ((ensaio\$ OR ensayo\$ OR trial\$) AND (azar OR acaso OR placebo OR control\$ OR aleat\$ OR random\$ OR enmascarado\$ OR simpleciego OR ((simple\$ OR single OR duplo\$ OR doble\$ OR double\$) AND (cego OR ciego OR blind OR mask)))) AND clinic\$)) AND NOT (MH animales OR MH conejos OR MH ratones OR MH ratas OR MH primates OR MH perros OR MH gatos OR MH porcinos OR PT in vitro))
Referencias recuperadas	18
Referencias sin duplicados	18

Anexo B. Formatos de extracción de datos de cada estudio recuperado

Extracción de datos estudio Al-Ansari 2010

PRIMER AUTOR	REVISTA O ACTA DE PUBLICACIÓN	Año
Khalid Al-Ansari	Khalid Al-Ansari	2010
Características basales de la población	<p>Edad (meses):pacientes con edad menor o igual a 18 meses. Grupo I: 3,84(2,84), Grupo II: 4.02 (2.56), Grupo III 3.30(2,43)</p> <p>Duración de los síntomas antes de inclusión (días): Grupo I: 4,7 (4,34) Grupo II: 4,6 (3,22) Grupo III: 3,6 (1,87)</p> <p>Genero H/M:Grupo I: 39/19 Grupo II: 31/26 Grupo III: 31/26</p> <p>Puntaje de Severidad de base:Grupo I: 6,16 (1,53) Grupo II: 5,65 (1,14) Grupo III: 5,77(1,37)</p> <p>Saturación de Oxígeno de base %:Grupo I: 97(1,39) Grupo II: 97,42 (1,15) Grupo III: 97,36(1,16)</p> <p>RSV positivo n(%):Grupo I: 34 (58,6) Grupo II: 31 (54,4) Grupo III: 31 (55,4)</p>	
Método:	<p>Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, de grupos paralelos.</p> <p>Escenario: Unidad de corta estancia del Centro Pediátrico de Emergencia de Hamad Hospital General, Katar.</p> <p>Criterios de inclusión: 1. Menores de 18 meses que se presentaron a la unidad para tratamiento de la bronquiolitis moderada a severa. 2. Historia prodromática de infección viral del tracto respiratorio superior seguido por sibilancias y/o crepitaciones en la auscultación y una puntuación de la escala de Wang para gravedad de bronquiolitis mayor o igual a 4.</p> <p>Criterios de exclusión: Nacido en menos de 34 semanas de gestación, Antecedentes de sibilancias, Uso de esteroides dentro de los 48 Horas de presentación de obstrucción y falla respiratoria progresiva que requiere ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), Antecedentes de apnea dentro de 24 horas antes de la presentación, Saturación de oxígeno menor o igual al 85% al aire ambiente en el momento del reclutamiento, Historia de diagnóstico de enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca congénita o inmunodeficiencia</p> <p>Calculo de muestra: Si</p> <p>Periodo de reclutamiento: septiembre de 2007 y diciembre de 2008.</p>	
Participantes:	<p>Participantes incluidos:187 pacientes.</p> <p>Participantes Aleatorizados: 178 pacientes</p> <p>Participantes excluidos luego de la aleatorización: 16 niños</p> <p>Participantes incluidos en el análisis: 171</p>	
Intervención:	<p>Total de grupos de intervención: tres grupos</p> <p>GRUPO I: Solucion Salina Hipertonica 3%: 57</p> <p>GRUPO II: Solucion Salina Hipertonica 5%: 58</p> <p>GRUPO III: Solucion Salina Normal: 56</p> <p>Los pacientes recibieron 5ml de la solución asignada + 1.5ml de epinefrina al momento de ser seleccionados y cada 4 horas hasta el alta. La inhalación fue dada a través de una mascara facial ajustada con oxígeno presurizado y el medido de flujo ajustado a 10L/min. Epinefrina nebulizada adicional (5ml) se podía suministrar de la misma manera con la solución de estudio a una frecuencia de cada hora. Se podía administrar tratamiento adicional como oxígeno suplementario, hidratación a criterio médico.</p> <p>Duración del seguimiento: hasta 1 semana después del alta</p> <p>Momentos de medición durante el estudio: Inmediatamente antes de cada nebulización programada (inicial y cada 4 horas), inmediatamente después, y 2 horas después</p> <p>Puntos de tiempo reportados en el estudio: a las 24 y 48 horas</p>	
Resultados:	<p>Resultados primarios: mejoría de la puntuación de la gravedad de la bronquiolitis a 48 Horas</p> <p>Resultados secundarios: Puntuaciones de gravedad a las 24 horas y la tendencia en el transcurso del tiempo hasta 72 horas.</p> <p>La gravedad postnebulización a las 2 horas</p> <p>Las puntuaciones de las tendencias en el tiempo, y las medidas de seguridad:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Puntajes de gravedad y niveles de saturación de oxígeno inmediatamente antes versus después de la nebulización 2. Número de pacientes que requieren admisión en la UCI. 3. Número que requiere readmisión a la unidad de corta estancia 4. Número que vuelve a visitar el centro de emergencias en la semana después del alta. <p>Eventos adversos reportados: No se identificaron reacciones adversas u otros problemas de seguridad.</p>	
Otros:	<p>Fuentes de financiación: No reportada</p> <p>Consideraciones éticas: Se obtuvo consentimiento informado escrito de los padres o tutor legal de cada participante. El estudio fue aprobado por la junta de Revision institucional del hospital.</p>	

Extracción de datos estudio Anil 2010

PRIMER AUTOR	REVISTA O ACTA DE PUBLICACIÓN	AÑO
Ayse Berna Anil	Pediatric Pulmonology	2010
Características basales de la población	<p>Edad (mese): $9,5 \pm 5,3$ meses (rango: 1,5-24 meses) Género: 120 hombres, 66 mujeres No se observaron diferencias significativas entre los grupos de estudio con respecto a las características basales: historia familiar de atopia, tabaquismo de padres, temperatura al ingreso, duración de la enfermedad al ingreso.</p>	
Método:	<p>Diseño: Ensayo controlado, aleatorizado y doble ciego. Escenario: Departamento de urgencias pediátricas del Hospital de Enseñanza e Investigación de Tepecik, Turquía Criterios de inclusión: Pacientes con definición clínica de Bronquiolitis y puntuación de gravedad clínica entre 1 y 9. Criterios de exclusión: prematuridad, Enfermedad (por ejemplo, fibrosis quística, displasia broncopulmonar y enfermedad cardíaca o renal), historia previa de sibilancias, Dermatitis atópica, rinitis alérgica o asma, Saturación de oxígeno (SaO₂) < 85% en el aire ambiente, Conciencia obstruida, insuficiencia respiratoria progresiva, requerimiento de ventilación mecánica, tratamiento en las 2 semanas previas con broncodilatadores o cualquier terapia con esteroides. Calculo del tamaño muestra: Si Periodo de reclutamiento: Del 1 de noviembre de 2005 al 31 de marzo de 2006</p>	
Participantes:	<p>Participantes incluidos: 190 niños Participantes excluidos: 4 participantes (2 por desviación del protocolo y 2 por negación de los padres a participar) Participantes Aleatorizados: 186 niños Participantes incluidos en el análisis: 186</p>	
Intervención:	<p>Total de grupos de intervención: Cinco grupos Grupo 1 (n=38): Adrenalina 1,5 mg, en 4 ml de solución salina al 0,9%. Grupo 2 (n=39): Adrenalina 1,5 mg, en 4 ml de solución salina al 3%; Grupo 3 (n=36): Salbutamol (Ventolin) 2,5 mg, en 4 ml de solución salina al 0,9%; Grupo 4 (n=36): Salbutamol (Ventolin) 2,5 mg, en 4 ml de solución salina al 3% Grupo 5 (n=37): Inhalación de 4 ml de solución salina al 0,9%. El fármaco del estudio se administró a los 0 y 30 minutos mediante el nebulizador Medic – Aid - Sidestream (Medic-Aid Ltd., West Sussex, RU) usando una mascarilla con flujo continuo de oxígeno al 100% a 6L/ min. Duración del seguimiento: Hasta los 6 meses luego del alta. Momentos de medición durante el estudio: Valoración clínica mediante el índice clínico de Wang et al.; al ingreso, antes y durante la administración del medicamento, a los 30, 60 y 120 minutos después del tratamiento. Mediante contacto telefónico a los 2 días para determinar readmisiones y 6 meses después de alta para registrar la frecuencia de ataques de sibilancias. Puntos de tiempo reportados en el estudio: 0, 30 y 120 minutos del tratamiento, a los 2 días y 6 meses luego del alta</p>	
Resultados:	<p>Resultados reportados: Cambios en el índice clínico de severidad Saturación de oxígeno Frecuencia cardíaca Frecuencia de hospitalizaciones Frecuencia de readmisiones Episodios recurrentes de sibilancias Eventos adversos reportados: Frecuencia cardíaca > 200, temblor, retirada del estudio debido al empeoramiento del estado clínico o interrupción de cualquier medicamento del estudio debido a efectos secundarios.</p>	
Otros:	<p>Fuentes de financiación: No reportada Consideraciones éticas: El estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del hospital Tepecik Teaching.</p>	

Extracción de datos estudio Bueno 2014

PRIMER AUTOR	REVISTA O ACTA DE PUBLICACIÓN	Año
Mercedes Bueno Campaña	Archives disease in childhood	2014
Características basales de la población	<p>Edad (meses): 2.4months (95% CI 2.04 to 2.76). Grupo SH3%:2.65 (SD 1.70); Grupo HHHFNC:1.95 (SD 1.27)</p> <p>Género: 41 mujeres, 33 hombres</p> <p>Índice clínico basal (puntaje de RDAI): Grupo SH3%: 6.67 (SD 1.98), Grupo HHHFNC: 7 (1.81)</p> <p>Días de enfermedad al ingreso:Grupo SH3%:3.13 (SD 1.89), Grupo HHHFNC: 2.90 (SD 1.51)</p> <p>Saturación (aire ambiente) al ingreso: Grupo I: 92.9 ± 2.9, Grupo II: 9.3 ± 1.9</p>	
Método:	<p>Diseño:Ensayo clínico aleatorizado y controlado.</p> <p>Escenario:Dos unidades de hospitalización pediátrica secundarias de Madrid España. (Multicentrico)</p> <p>Criterios de inclusión:Niños menores de 6 meses con bronquiolitis moderada (definida por McConnochie).</p> <p>Criterios de exclusión:Historia de prematuridad (EG≤37 semanas); enfermedad pulmonar crónica, fibrosis quística, enfermedad congénita cardíaca, enfermedad neuromuscular, alteraciones en la vía aérea, inmunodeficiencia, requerimiento de intubación y ventilación mecánica.</p> <p>Calculo de muestra:Si describen la estimación del tamaño de la muestra. (α error de 0.05, β error de 0.2 y perdidas de 5%)</p> <p>Periodo de reclutamiento:1 de octubre del 2010 al 31 de diciembre del 2012.</p>	
Participantes:	<p>Participantes incluidos: 75 niños</p> <p>Participantes Aleatorizados: 74 niños</p> <p>Participantes excluidos luego de la aleatorización:1 participante; del grupo II (SH3%+epinefrina) porque todos sus datos se perdieron.</p> <p>Participantes incluidos en el análisis: 74</p>	
Intervención:	<p>Total de grupos de intervención: Dos grupos</p> <p>Intervención:HHHFNC con flujo dependiendo del peso + Nebulización de epinefrina 1/1000 + 2 ml de SSN0.9% cada 4 horas.</p> <p>Comparación:Nebulización de epinefrina 1/1000 + 2 ml de SH3% cada 4 horas.</p> <p>Una vez incluidos en el ensayo, los participantes recibieron una nebulización de 0.5ml/kg (máximo 3 ml) de epinefrina 1/1000 más 2 ml de SSN 0.9%; si no lo recibieron previamente.</p> <p>Duración del seguimiento: Del ingreso hasta el altao traslado a UCI según criterios clínicos</p> <p>Momentos de medición durante el estudio: La escala RDAI y la FR fue evaluado 30 minutos antes y 60 -90 minutos después de concluir la nebulización, durante 3 ciclos y después cada 8 horas por 24 horas. La escala de confort fue evaluada a la admisión y al final de un servicio de enfermería por 48 horas después de la admisión.</p> <p>Puntos de tiempo reportados en el estudio:cada 8 horas después de administrado el tratamiento por 48 horas.</p>	
Resultados:	<p>Resultados reportados:Cambios en el índice clínico (RACS), escala de confort, tiempo de estancia hospitalaria en días, admisión a la UCI, duración de la hospitalización.</p> <p>Eventos adversos reportados:No se observaron eventos adversos en ningún grupo.</p>	
Otros:	<p>Fuentes de financiación:Apoyado por una subvención del Departamento de Salud, Política Social e Igualdad de España</p> <p>Consideraciones éticas:Aprobado por el comité de ética médica de ambos centros.</p> <p>Uso del consentimiento informado de los padres.</p>	

Extracción de datos estudio Flores 2015

PRIMER AUTOR	REVISTA O ACTA DE PUBLICACIÓN	Año
J.Carlos Flores-González	PLOS ONE	2015
Características basales de la población	<p>Edad (mese): Grupo I (SH3%+EPI): $2,10 \pm 2,37$ meses ($p=0.678$). Grupo II (SH3%+ placebo): 2.12 ± 2.08 ($p=0.78$).</p> <p>Género: 93 mujeres, 92 hombres</p> <p>Índice clínico basal (según escala Wood-Downes modificada por Ferres): Grupo I (SH3%+EPI): 5.36 ± 0.98. Grupo II (SH3%+ placebo): 5.24 ± 1.17.</p>	
Método:	<p>Diseño: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dos grupos paralelos.</p> <p>Escenario: Pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario Puerta del Mar en Cádiz, España.</p> <p>Criterios de inclusión: Niños menores de 24 meses con diagnóstico clínico de bronquiolitis aguda de gravedad moderada (puntaje entre 4 y 7 usando la escala clínica Wood-Downes modificado por Ferres), definido como el primer episodio de dificultad respiratoria con sibilancias y crepitaciones, precedido por una infección de las vías respiratorias superiores.</p> <p>Criterios de exclusión: Prematuros (definidos por la OMS como <37 semanas), pacientes con edad ajustada menor a 6 semanas al momento del reclutamiento, enfermedad respiratoria crónica, enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa, inmunodeficiencia, enfermedad neuromuscular, episodios previos de sibilancias o diagnóstico de asma, recibir otros tratamientos durante la hospitalización.</p> <p>Calculo de muestra: Si esta descrito. (Nivel de significación del 95% ($p < 0,05$) con una potencia del 80%)</p> <p>Periodo de reclutamiento: Octubre de 2011 y mayo de 2014</p>	
Participantes:	<p>Participantes incluidos: 208 niños</p> <p>Participantes Aleatorizados: 208 niños</p> <p>Participantes excluidos luego de la aleatorización: 23 participantes; 10 en grupo I intervención y 13 grupo II placebo.</p> <p>Las razones fueron el uso de otros tratamientos o medicamentos fuera del estudio en 16 pacientes (8 en cada grupo), el retiro del consentimiento por los padres en 4 casos y el fracaso en el cumplimiento de los criterios de inclusión después de la inscripción en tres casos.</p> <p>Participantes incluidos en el análisis: 185</p>	
Intervención:	<p>Total de grupos de intervención: Dos grupos</p> <p>Intervención: Nebulización de epinefrina (3ml de una solución de 1:000) en 7ml de solución salina hipertónica al 3% cada 4 horas.</p> <p>Comparación: 7 ml de solución salina hipertónica al 3% más 3ml de placebo (agua estéril) cada 4 horas.</p> <p>Según la evolución clínica, las nebulizaciones se podrán administrar hasta un máximo de cada 3 horas si la evolución no es satisfactoria o bien se irán espaciando a cada 6 y posteriormente a cada 8 horas hasta el alta médica si la evolución es satisfactoria.</p> <p>Duración del seguimiento: Del ingreso hasta el alta según criterios clínicos</p> <p>Momentos de medición durante el estudio: Al ingreso y diariamente.</p> <p>Puntos de tiempo reportados en el estudio: Reporte diario hasta el día 12.</p>	
Resultados:	<p>Resultados reportados: Tiempo de estancia hospitalaria, Cambios en el índice clínico (escala WDF), FC, FR, SatO2.</p> <p>Eventos adversos reportados: No encontraron eventos adversos durante la hospitalización.</p>	
Otros:	<p>Fuentes de financiación: No declararon fuente de financiación</p> <p>Consideraciones éticas: El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario Puerta del Mar y la Agencia Española de Medicamentos y Dispositivos Médicos. El consentimiento informado fue firmado por los padres o representantes legales de cada niño que participó en el estudio.</p>	

Extracción de datos estudio Flores 2016

PRIMER AUTOR	REVISTA O ACTA DE PUBLICACIÓN	Año
Jose C. Flores-González	Minerva Medica	2016
Características basales de la población	<p>Edad (meses):(media±DS), Solución Salina 0.9%: 2.18±1.958, Grupo Hipertónica 3%: 1.87±2.432, <24 meses de edad: Su edad media fue de 2,03 ± 2,19 meses</p> <p>Género:Hombres*mujeres: Grupo Solución 0.9%: 17*15 Grupo Hipertónica 3%: 15*17</p> <p>Escala de severidad: Grupo Solución 0.9%: 5.22, Grupo Hipertónica 3%: 5.5</p> <p>Saturación (aire ambiente) al ingreso:(se documenta por cada día)</p> <p>Uso previo de terapias alternativas (como salbutamol y corticoides) en tabla II.</p> <p>VSR: Positivo: (N%) : Grupo Solución 0.9%: 23Grupo Hipertónica 3%: 19</p>	
Método:	<p>Diseño:Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado.</p> <p>Escenario:Hospital Universitario Puerta del Mar (España)</p> <p>Criterios de inclusión:Diagnóstico de Bronquiolitis aguda- moderada, frecuenciarespiratoria > 60 y < 70, severidad clínica valorada por Wood-Downes (WDF) Puntuación modificada por Ferres (con valores 4 a 7, ambos incluidos), acidosis respiratoria con retención de dióxido de carbono (pcO2> 45 mmHg), hipoxemia, (pO2 <60 mmHg o SatO2 transcutánea<92% sin suplementación deoxígeno).</p> <p>Criterios de exclusión:PcO2> 60 mmHg), bronquiolitis severa, antecedentes de enfermedad respiratoria crónica (displasia broncopulmonar, bursis quística), enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa, inmunodeficiencia, episodio previo de sibilancias, diagnóstico previo de asma, siendo prematuros con una edad corregida de menos de seis semanas, tratamiento previo con ventilación mecánica en el domicilio o episodio previo de bronquiolitis aguda que requiere traslado a la Unidad Pediátrica de Cuidados Intensivos (PicU).</p> <p>Calculo de muestra: Si</p> <p>Periodo de reclutamiento:Entre octubre de 2011 y mayo de 2012,</p>	
Participantes:	<p>Pacientes con criterios de participación: 64 pacientes.</p> <p>Participantes incluidos:64</p> <p>Participantes Aleatorizados:64 niños</p> <p>Participantes excluidos luego de la aleatorizacion:2 participantes de cada grupo por necesitar cuidados intensivos y 1 participante de cada grupo por no culminar el estudio por desición del "proveedor".</p> <p>Participantes incluidos en el análisis: 64 pacientes (los excluidos también hasta el momento de su retiro)</p>	
Intervención:	<p>Total de grupos de intervención: Dos grupos</p> <p>Intervención:)Solución Salina Hipertónica 0.3%7ml+ Adrenalina3 mL, Inicialmente cada cuatro horas ya intervalos cada vez mayores de acuerdo con su respuesta clínica</p> <p>Comparación: Solución Salina Hipertónica 0.3% 7ml+ Placebo 3ml, Inicialmente cada cuatro horas ya intervalos cada vez mayores de acuerdo con su respuesta clínica</p> <p>Inicialmente cada cuatro horas ya intervalos cada vez mayores de acuerdo con su respuesta clínica, usando el nebulizador ultrasónico Shinmed Sw918 a una frecuencia ultrasónica de 1,7 Mhz. Y un tamaño de nebulización de 1-5 micras.</p> <p>Duración del seguimiento: Del ingreso hasta el alta según criterios clínicos</p> <p>Momentos de medición durante el estudio. Se midieron las variables de resultado de seguridad y eficacia (frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, SatO2, FiO2, puntuación clínica de gravedad, eventos adversos, intervalos de nebulización) cada ocho horas.</p> <p>Puntos de tiempo reportados en el estudio: Días 1 al 3</p>	
Resultados:	<p>Resultados reportados:Duración de la hospitalización, Cambios en el índice clínico</p> <p>Eventos adversos reportados:No se reportaron efectos adversos en ninguno de los grupos</p>	
Otros:	<p>Fuentes de financiación: Niegan tener conflicto de intereses, niegan haber sido financiados.</p> <p>Consideraciones éticas:El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital participante y el consentimiento informado se obtuvo de los tutores legales de los niños.</p>	

Extracción de datos estudio Grewal 2009

PRIMER AUTOR	REVISTA O ACTA DE PUBLICACIÓN	Año
Simran Grewal	JOURNAL CLUB	2009
Características basales de la población	<p>Edad (semanas/meses) : entre 6 semanas y 12 meses de edad (DS) Grupo I:5.6 (4.0) Grupo II:4.4 (3.4)</p> <p>Género: hombres No./total (%) Grupo I: 14/23 (60.9) Grupo II: 14/23 (60.9)</p> <p>Historia familiar de asma: No./total (%) Grupo I: 15/23 (65.2) Grupo II: 17/23 (73.9)</p> <p>Exposición a humo: No./total (%) Grupo I: 8/23 (34.8) Grupo II: 3/23 (13.0)</p> <p>RSV positivo, No./total (%) Grupo I: 19/23 (82.6) Grupo II: 18/22 (81.8)</p> <p>Promedio basal del resultado del Instrumento de Evaluación de Dificultad Respiratoria (DS): Grupo I: 9.2 (3.3) Grupo II: 8.7 (2.8)</p> <p>Promedio de O2 de saturación al ingreso: Grupo I: 92.0 (3.0) Grupo II: 92.4 (2.5)</p> <p>Promedio de frecuencia respiratoria : Grupo I: 54.8 (13.1) Grupo II: 53.5 (14.5)</p>	
Método:	<p>Diseño: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado</p> <p>Escenario: Departamento de urgencias pediátricas (Stollery Children's Hospital, Edmonton, Alberta - Canada, pacientes ambulatorios.</p> <p>Criterios de inclusión: Edad: 6 semanas a 12 meses. Diagnóstico clínico de bronquiolitis leve a moderada Saturación inicial de oxígeno entre 85% - 96%, Puntuación del Instrumento de evaluación de dificultad respiratoria de 4 o mas</p> <p>Criterios de exclusión: Enfermedad preexistente cardíaca o pulmonar, diagnóstico previo de asma, uso previo de broncodilatadores (excepto para tratamiento de la enfermedad actual), requerimiento de reanimación, Imposibilidad de uso de nebulizador, Incapacidad de obtener consentimiento informado secundario a una barrera del idioma, Ningún acceso telefónico para el seguimiento.</p> <p>Calculo de muestra: Si</p> <p>Periodo de reclutamiento: De febrero de 2004 hasta marzo de 2005.</p>	
Participantes:	<p>Participantes incluidos: 48 pacientes</p> <p>Participantes Aleatorizados: 48 pacientes</p> <p>GRUPO I: Solucion Salina Hipertonica al 3% (n = 23)</p> <p>GRUPO II: Solucion Salina Normal (n = 23)</p> <p>Participantes excluidos luego de la aleatorizacion: 2 pacientes. (uno de cada grupo) uno mayor de 12 meses, y el otro fue inadvertidamente dado de alta antes de completar el período de estudio</p> <p>Participantes incluidos en el análisis: 46 pacientes</p>	
Intervención:	<p>Total de grupos de intervención: Dos grupos</p> <p>Intervención: Grupo I: Inhalaciones de 0.5 ml de epinefrina racemica al 2.25% + 2.5ml de solución salina hipertónica al 3%.</p> <p>Comparación: Grupo II: Inhalaciones de 0.5 ml de epinefrina racemica al 2.25% + 2.5ml de solución salina al 0.9%.</p> <p>Se registró la temperatura basal. Uso de nebulizador con flujo de oxígeno a 6L/ min. Todos los pacientes tenían medidas posterior a la eliminación de flujo de oxígeno durante un total de 5 minutos (frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca y puntaje RDAI), Dos dosis del fármaco de estudio estaban disponibles para cada paciente en caso de ser requeridas durante los 120 minutos.</p> <p>Duración del seguimiento: una semana.</p> <p>Momentos de medición durante el estudio: A los 0 30, 60, 90, y 120 minutos</p> <p>Puntos de tiempo reportados en el estudio: 120 minutos</p>	
Resultados:	<p>Resultados primarios: El cambio en la dificultad respiratoria, medido por la Puntuación de Cambio de Evaluación Respiratoria (RACS) de 0-17 puntos desde la línea base a 120 minutos. El cambio en la saturación de oxígeno.</p> <p>Resultados secundarios: La tasa de ingreso al hospital, La tasa de retorno a la sala de emergencias.</p> <p>Eventos adversos reportados: En 4 lactantes del GRUPO I (vómitos: 3; diarrea: 1), No se administraron broncodilatadores adicionales a pacientes inscritos durante el período de estudio</p>	
Otros:	<p>Fuentes de financiación: propia de los autores: Grewal, Ali, y Vandermeer</p> <p>Consideraciones éticas: La aprobación ética por la junta de ética local</p>	

Extracción de datos estudio Khanal 2015

PRIMER AUTOR	REVISTA O ACTA DE PUBLICACIÓN	Año
Aayush Khanal	BMC PEDIATRICS	2015
Características basales de la población	<p>Edad (meses), DS; (rango): Grupor 1: 9.82 (5.06); (2–23) Grupo 2: 9.51 (4.28); (3–22)</p> <p>Hombres n(%): Grupor 1: 27(54%) Grupo 2: 21(42%)</p> <p>Duracion de la enfermedad (días) media \pmSD: Grupor 1: 3.43 \pm 1.02, Grupo 2: 3.33\pm0.96</p> <p>Escala clinica de severidad SD, (rango): Grupor 1: 5.3 (1.6) (3–9), Grupo 2: 5.2 (1.1) (3–9)</p> <p>Frecuencia respiratoria SD,(rango): Grupor 1: 49.1 (2.5) (46–60), Grupo 2: 49.0 (2.0) (46–58)</p> <p>Frecuencia cardiaca SD, (rango): Grupor 1: 148.7 (7.5) (132–168), Grupo 2: 149.7 (7.1) (132–166)</p>	
Método:	<p>Diseño: Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado</p> <p>Escenario:Paciente hospitalizados, en sala de observacion y paciente en el area ambulatoria en el hospital de niños de Kanty</p> <p>Criterios de inclusión:1. Pacientes entre los 6m y 2 años, 2. Primer episodio de sibilancias, 3. Cumplir con definición de bronquiolititis, 4. Escala de severidad puntuación entre 1 y 8</p> <p>Criterios de exclusión:1. enfermedades asociadas, 2. Episodios anteriores de sibilanicas 3. Dx de asma, 4. Sat O2 <82%, 5. Escala >9, 6. Distres respiratorio, requerimiento de ventilación, 7. Tratamiento con broncodilatador en las 4 horas anteriores, 8. Terapia con esteroides 48 horas antes</p> <p>Calculo de muestra: No descrito</p> <p>Periodo de reclutamiento:15 de enero a el 15 de abril para una duracion de 4 meses</p>	
Participantes:	<p>Participantes incluidos:754 pacientes</p> <p>Participantes Aleatorizados:100pacientes</p> <p>Participantes excluidos luego de la aleatorizacion:Grupo I: 50 pacientes de los cuales 1 paciente se excluyó por no complete las dos nebulizaciones, Grupo II:50 paciente, no presento perdidas</p> <p>Participantes incluidos en el análisis: 99</p>	
Intervención:	<p>Total de grupos de intervención: Dos grupos</p> <p>Intervención: Grupo 1: recibieron inhalacion de L-Epinephrine 1.5 mg, diluida en 4 ml de HS 3%</p> <p>Comparación: Grupo 2:recibieron inhalacion de L-Epinephrine 1.5 mg, diluida en 4 ml con SSN 0.9 %.</p> <p>El fármaco se administró a 0 y 30 minutos mediante un nebulizador Jet usando una máscara facial.</p> <p>Duración del seguimiento: Del ingreso hasta y una semana después de el egreso</p> <p>Momentos de medición durante el estudio: El seguimiento se realizó hasta los 0, 30, 60 y 120 minutos, donde se evaluó escala de severidad, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y frecuencia cardiaca. Y se realizó seguimiento por una semana. 24 horas y séptimo día (vía Telefónica)</p> <p>Puntos de tiempo reportados en el estudio: 0-30-60-120 min, 24 horas (tasa de recaída) y a los 7 días</p>	
Resultados:	<p>Resultados reportados: Comparar el cambio en la escala de severidad entre los pacientes tratados con L- epinefrina +ssn 3% y L- epinefrina+ssn 0.9% resultados secundarios:1.Evaluar las mejoras en la saturacion de oxigeno, frecuencia respiratoria y frecuencia cardiaca, 2.Comparar la pronta salida y la tasa de readmission en ambos grupos de intervencion al finalizar las dos horas de observacion y dentro de las 24 horas siguientes al alta, 3.Describir la carga socioeconomica de la enfermedad.</p> <p>Eventos adversos reportados:No se reportaron efectos adversos en ninguno de los grupos</p>	
Otros:	<p>Fuentes de financiación: Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses</p> <p>Consideraciones éticas:Se utilizo consentimiento informado, aprobado por el comité de ética</p>	

Extracción de datos estudio Mandelberg 2003

PRIMER AUTOR	REVISTA O ACTA DE PUBLICACIÓN	Año
Avigdor Mandelberg	CHEST	2003
Características basales de la población	Edad meses: Grupo 1: 3 ± 1.2 Grupo 2: 2.6 ± 1.9 Femenino/masculino: Grupo 1: 12/15, Grupo 2: 9/15 Puntuación de severidad de la enfermedad: Grupo 1: 8.29 ± 1.35 , Grupo 2: $8.08 \pm 1,3$ Numero de días de enfermedad: Grupo 1: $3.9 \pm 2,9$, Grupo 2: $3 \pm 1,6$ SpO2: Grupo 1: 93.8 ± 3.2 , Grupo 1: 94.7 ± 3.3	
Método:	Diseño: Ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos Escenario: pacientes hospitalizados en Edith Wolfson Medical Center. Criterios de inclusión: Los criterios de inclusión fueron la presentación clínica de bronquiolitis viral con temperaturas 38°C que conducen a la hospitalización Criterios de exclusión: enfermedad cardiaca, enfermedad respiratoria crónica, episodio de sibilancia previa, edad de 12 meses, saturación 85% al medio ambiente, compromise de la conciencia y / o insuficiencia respiratoria progresiva que requiere ventilación mecánica. Calculo de muestra: No descrito Periodo de reclutamiento: Diciembre de 2000 y marzo de 2001	
Participantes:	Participantes incluidos: 53 niños Participantes Aleatorizados: 53 niños Participantes excluidos luego de la aleatorizacion: 1 participante; del grupo II (control): uno por deterioro rápido luego del primer tratamiento Participantes incluidos en el análisis: 52	
Intervención:	Total de grupos de intervención: Dos grupos Intervención: Grupo 1: recibió inhalación de epinefrina, 1,5 mg, en 4 ml de solución salina al 3%. Comparación: Grupo 2. recibió inhalación de epinefrina, 1,5 mg, en 4 ml de solución salina al 0,9% Los pacientes de cada grupo recibieron tres tratamientos por cada día de estancia hospitalaria entregados a intervalos de 8 h, hasta que el paciente estaba listo para el alta. Se registraron inhalaciones adicionales cuando se necesitó de epinefrina en solución salina al 0,9% y se calcularon como terapia complementaria. Utilizaron un nebulizador (AeromistNebulizer Set 61400, B & F Medical de Allied, Toledo, OH) conectada a una fuente de oxígeno presurizado, ajustada a un caudal de 5 L / min. Este dispositivo tiene una salida de 3 ml en 6 min, un medio de masa de diámetro aerodinámico de 0,5 a 4 m de rango, y un SD geométrico del 96% de todo líquido nebulizado. Duración del seguimiento: Del ingreso hasta al el alta según criterios clínicos Momentos de medición durante el estudio: Los pacientes fueron examinados en la entrada del estudio y todos los días. En el momento del tratamiento y 30 minutos después del inicio de cada sesión de inhalación Puntos de tiempo reportados en el estudio:	
Resultados:	Resultados reportados: Comparar el cambio en la escala de severidad entre los pacientes tratados con epinefrina +ssn 3% y epinefrina+ssn 0.9%, tiempo de hospitalización. Eventos adversos reportados: No se reportaron efectos adversos en ninguno de los grupos	
Otros:	Fuentes de financiación: No reportada Consideraciones éticas: El consentimiento informado fue firmado por los padres de cada niño, y el comité de ética humano (Helsinki) de nuestro hospital aprobó el estudio	

Extracción de datos estudio Miraglia 2012

PRIMER AUTOR	REVISTA O ACTA DE PUBLICACIÓN	Año
M. Miraglia del Giudice	International journal of immunopathology and pharmacology	2012
Características basales de la población	<p>Edad (meses):(media±DS), Solución 0.9%: 4.2±1.6, Grupo Hipertónica 3%: 4.8±2.3 Género:Hombres: Grupo Solución 0.9%: 35 (64) Grupo Hipertónica 3%: 34 (65) Índice clínico basal: (media±DS), Grupo Solución 0.9%: 8.8±1.5 Grupo Hipertónica 3%: 8.5±1.4 Días de enfermedad: Grupo Solución 0.9%: 3±1.8 Grupo Hipertónica 3%: 3.6±2.2 Saturación (aire ambiente) al ingreso:(media±DS) Grupo Solución 0.9%: 92.7±3.9 Grupo Hipertónica 3%: 93.5±4.2 VSR: Positivo: (N%) : Grupo Solución 0.9%: 45 (83.3%) Grupo Hipertónica 3%: 42 (80.7%)</p>	
Método:	<p>Diseño: Ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado Escenario: Division of Pediatrics at the Saint Mary Hospital in Pozzuoli, Naples (Italy) Criterios de inclusión: Diagnóstico de bronquiolitis, Saturación <94% en aire ambiente, Distrés respiratorio según índice de gravedad clínica (CSS) descrito por Wang et al. Criterios de exclusión: Cardiopatía preexistente, Enfermedades pulmonares, Parto <36 semanas, Edad gestacional, Diagnóstico previo de asma, Saturación de oxígeno del 85% o menos, Trastorno respiratorio con requerimiento de reanimación. Calculo de muestra: No descrito Periodo de reclutamiento: Entre Noviembre y Abril de 2008-2009 y Entre Noviembre y Abril de (2009-2010)</p>	
Participantes:	<p>Pacientes con criterios de participación: 136 Participantes incluidos: 109 niños (aceptaron participar) Participantes Aleatorizados: 109 niños Participantes excluidos luego de la aleatorización: 3 participantes (Por no aceptar firma de consentimiento informado por parte de los padres) (2 en grupo 0.9% y 1 en grupo 0.3%) Participantes incluidos en el análisis: 106 pacientes. (54 grupo 0.9%, 52 grupo 0.3%)</p>	
Intervención:	<p>Total de grupos de intervención: Dos grupos Intervención:) Solución Salina Hipertónica 0.3% además de Adrenalina aerosolizado (1,5 mg) + tratamiento convencional Esquema: Cada 6 horas.(3 días) Comparación: Solución Salina Normal a 0.9% además de Adrenalina aerosolizado (1,5 mg) Esquema: Cada 6 horas.(3 días) Soluciones preparadas por la farmacia local hospitalaria sin conocimiento de los pacientes ni de los investigadores, Cada tratamiento fue administrado por un nebulizador Con flujo continuo de oxígeno a 6 L/min a través de una Mascarilla ajustada y todos los pacientes con manejo de líquidos endovenosos para requerimientos basales. Duración del seguimiento: Del ingreso hasta el alta según criterios clínicos Momentos de medición durante el estudio: Valorados al ingreso, Seguimiento diario en el momento del tratamiento y 30 minutos después de cada sesión de inhalación. Los parámetros fueron medidos y registrados usando el índice clínico, no hay mención de sesiones adicionales o manejo de terapia según requerimiento clínico. Puntos de tiempo reportados en el estudio: Días 1 al 3</p>	
Resultados:	<p>Resultados reportados: Duración de la hospitalización, Cambios en el índice clínico Eventos adversos reportados: No se reportaron efectos adversos en ninguno de los grupos</p>	
Otros:	<p>Fuentes de financiación: Niegan tener conflicto de intereses Consideraciones éticas: El protocolo del estudio fue aprobado por el comité del hospital local Y el consentimiento informado se obtuvo de Padres de los niños o cuidadores.</p>	

Extracción de datos estudio Pandit 2013

PRIMERAUTOR	REVISTAOACTADEPUBLICACIÓN	Año
Sadbhavna Pandit	INTJCLINPEDIATR	2013
Características basales de la población	<p>Edad(meses):Entre 2-12 meses.</p> <p>Los pacientes del grupo A y del grupo B fueron comparables con respecto a los datos demográficos, el perfil clínico</p>	
Método:	<p>Diseño: estudio prospectivo, aleatorizado controlado, no cegado.</p> <p>Escenario: Emergencias Pediátricas del Hospital de Chandigarh, India.</p> <p>Criterios de inclusión: Entre 2 y 12 meses con diagnóstico clínico de bronquiolitis aguda. (tos con o sin fiebre de menos de siete días y primer episodio de sibilancias.)</p> <p>Criterios de exclusión: Episodios recurrentes de sibilancias, Antecedentes familiares de asma, atopia. Enfermedad congénita cardíaca, historia de prematuridad o ventilación mecánica en el período neonatal. Pacientes con shock, Convulsiones, frecuencia cardíaca >180/min, frecuencia respiratoria >100/min y se consideró en insuficiencia respiratoria incipiente. Grado III y IV, consolidación pulmonar por radiografía de tórax.</p> <p>Calculo de muestra: Si</p> <p>Periodo de reclutamiento: 19 meses, del 1/11/2009 al 31/05/2011.</p>	
Participantes:	<p>GRUPO I: Solucion Salina Hipertonica al 3%: n = 51</p> <p>GRUPO II: Solucion Salina Normal: n = 49</p> <p>Participantes incluidos: 100 pacientes</p> <p>Participantes Aleatorizados: 100 pacientes</p> <p>Participantes excluidos luego de la aleatorizacion: ninguno</p> <p>Participantes incluidos en el análisis: 100 pacientes</p>	
Intervención:	<p>Total de grupos de intervención: Dos grupos</p> <p>Intervención :Grupo I: Solucion Salina hipertónica al 3% 4 ml más 1 ml de adrenalina 1: 1.000 más Nebulización Con flujo de oxígeno de 6 - 8 litros / min.</p> <p>Comparación: Grupo II: Solución salina normal (0,9%) 4ml y 1 ml de adrenalina 1: 1.000</p> <p>En total: tres nebulizaciones con un intervalos de una hora.</p> <p>Duración del seguimiento: Hasta el alta.</p> <p>Momentos de medición durante el estudio. Se evaluó (Antes de la nebulización y media hora después de la tercera nebulización). revaloración a las seis horas y en ambos grupos sus respectivos Días hasta la alta. (Solo se reporta en el estudio los datos del día 1 de admisión)</p> <p>Los criterios de alta: Frecuencia respiratoria <60 / min, sin retracciones y sibilancias.</p> <p>Puntos de tiempo reportados en el estudio: dia 1.</p>	
Resultados:	<p>Resultado primario: duración de la estancia hospitalaria.</p> <p>Resultados secundarios: Mejora en la puntuación RDAI, frecuencia respiratoria, Saturación, frecuencia cardíaca, número de tratamientos adicionales, Eventos adversos (taquicardia, palidez, temblores, náuseas, vómitos).</p> <p>Eventos adversos reportados: En 4 (4%) lactantes (vómito-3, diarrea-1); Todos en el grupo II</p>	
Otros:	<p>Fuentes de financiación: Estudio no financiado.</p> <p>Consideraciones éticas: Se obtuvo consentimiento informado por escrito de los padres o tutores.</p> <p>El comité ético del instituto aprobó este estudio.</p>	

Extracción de datos estudio Tal 2006

PRIMER AUTOR	REVISTA O ACTA DE PUBLICACIÓN	Año
Guy Tal	Israel Medical Association Journal	2006
Características basales de la población	<p>Edad (mese): 2.6 ± 1 meses (rango 1–5 meses); Grupo I: 2.3 ± 0.7; Grupo I: 2.3 ± 0.7</p> <p>Género: 18 mujeres, 23 hombres</p> <p>Índice clínico basal (0 -12) Wang et al: Grupo I: 7.6 ± 0.7, Grupo II: 7.4 ± 1.4</p> <p>Días de enfermedad al ingreso: Grupo I: 4.5 ± 2.2, Grupo II: 4.0 ± 2.2</p> <p>Saturación (aire ambiente) al ingreso: Grupo I: 92.9 ± 2.9, Grupo II: 9.3 ± 1.9</p> <p>Positividad para Virus sincitial respiratorio: Grupo I: 15/20 (75%) y para el Grupo II: 18/21 (86%) (no significativo).</p>	
Método:	<p>Diseño: Ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado</p> <p>Escenario: Pacientes hospitalizados en el departamento de pediatría del Centro médico de Wolfson, Israel.</p> <p>Criterios de inclusión: Presentación clínica de Bronquiolitis viral con temperaturas $>38^\circ$ que llevaran a la hospitalización.</p> <p>Criterios de exclusión: Enfermedad Cardíaca, Enfermedad respiratoria crónica</p> <p>Episodio previo de sibilancias, Edad mayor de 12 meses, Saturación $< 85\%$ al aire ambiente, Obnubilación de la conciencia, Falla respiratoria progresiva que requiera VMI</p> <p>Calculo de muestra: No descrito</p> <p>Periodo de reclutamiento: Diciembre 2001 and Marzo 2002</p>	
Participantes:	<p>Participantes incluidos: 44 niños</p> <p>Participantes Aleatorizados: 44 niños</p> <p>Participantes excluidos luego de la aleatorizacion: 3 participantes; del grupo I (control): uno por deterioro rápido luego del primer tratamiento y uno por no aceptación de hospitalización, del grupo II (experimental): uno que requirió esteroides debido a niveles bajos de cortisol, con una rápida recuperación.</p> <p>Participantes incluidos en el análisis: 41</p>	
Intervención:	<p>Total de grupos de intervención: Dos grupos</p> <p>Intervención: Grupo II (n=21) Inhalaciones de (1.5 ml (1.5 mg) adrenalina en 4 ml de solución salina 3%).</p> <p>Comparación: Grupo I (n=20) Inhalaciones de (1.5 ml (1.5 mg) adrenalina en 4 ml de solución salina 0.9%).</p> <p>Se utilizo un nebulizador ultrasónico (Omron U1, OMRON Matsusaka Co. Ltd., Japan).</p> <p>Los pacientes de cada grupo recibieron tres tratamientos cada día de la hospitalización, administrados a intervalos de cada 8 horas, hasta que el paciente estaba listo para el alta. Inhalaciones adicionales de adrenalina en solución salina 0.9% a necesidad, fueron registradas y calculadas como terapia complementaria.</p> <p>Duración del seguimiento: Del ingreso hasta al el alta según criterios clínicos</p> <p>Momentos de medición durante el estudio: Valorados al ingreso, Cada día por uno de los investigadores, en el momento del tratamiento y 30 minutos después de cada sesión de inhalación hasta el alta del participante.</p> <p>Los parámetros fueron medidos y registrados usando el índice clínico de Wang et al.</p> <p>Puntos de tiempo reportados en el estudio: Días 1 al 3</p>	
Resultados:	<p>Resultados reportados: Duración de la hospitalización, Cambios en el índice clínico</p> <p>Eventos adversos reportados: No se reportaron efectos adversos en ninguno de los grupos</p>	
Otros:	<p>Fuentes de financiación: No reportada</p> <p>Consideraciones éticas: Se obtuvo el consentimiento informado de los padres de cada niño y el Comité de ética del hospital aprobó el estudio.</p>	

Anexo C. Formatos de evaluación de riesgo de sesgos de cada estudio recuperado

Evaluación de riesgo de sesgos estudio AI -Ansari 2010

Generación aleatoria de la secuencia	Riesgodesesgo
Una lista generada por ordenador de números aleatorios fue utilizada por los médicos matriculados en orden consecutivo.	Bajo
	Alto
	Pococlaro
Ocultamiento de la asignación	Riesgodesesgo
Para identificar un sobre cerrado que contenga 1 de 3 códigos que identifiquen 1 de 3 diferentes bolsas de 500 ml de las soluciones de estudio (solución salina al 5%, 3% o 0,9%), preparadas cada mañana por un farmacéutico cegado al paciente asignación.	Bajo
	Alto
	Pococlaro
Enmascaramiento de los participantes y del personal	Riesgodesesgo
Los pacientes recibieron 5 ml de nebulización del estudio mezclado con 1,5 mL de adrenalina de manera doble ciega al inicio y cada 4 horas después hasta que Estuvieran listos para el egreso.	Bajo
	Alto
	Pococlaro
Enmascaramiento de los evaluadores de los resultados	Riesgodesesgo
No hay suficiente información para permitir una evaluación de `Bajo Riesgo` o `Alto Riesgo`. El estudio no abordó este resultado.	Bajo
	Alto
	Pococlaro
Datos de desenlaces incompletos	Riesgodesesgo
Describen las pérdidas y fue menor al 10 %, indican la causa de que falten estos datos para el análisis.	Bajo
	Alto
	Pococlaro
Notificación selectiva de los resultados	Riesgodesesgo
No hay información suficiente al momento de mostrar los datos de los resultados para determinar si están todos o no.	Bajo
	Alto
	Pococlaro
Otros sesgos	Riesgodesesgo
Este estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo	Bajo
	Alto
	Pococlaro

Evaluación de riesgo de sesgos estudio Anil2010

Generación aleatoria de la secuencia	Riesgo de sesgo
"El coordinador del estudio usó una tabla de números aleatorios generada por computador para asignar pacientes a los grupos de tratamiento y el coordinador del estudio fue la única persona con acceso a la asignación al azar"	Bajo
	Alto
	Poco claro
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo
"Las soluciones del estudio eran idénticas en aspecto y olor..." la información es insuficiente para la evaluación.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo
"La identidad de las soluciones del estudio fue cegada a todos los participantes, proveedores de atención e investigadores"	Bajo
	Alto
	Poco claro

Evaluación de riesgo de sesgos estudio Anil2010(continuación)

Enmascaramiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo de sesgo
"La identidad de las soluciones del estudio fue cegada a todos los participantes, proveedores de atención e investigadores"	Bajo
	Alto
	Poco claro
Datos de desenlaces incompletos	Riesgo de sesgo
Se registraron 4 pérdidas, menor al 20% del total de los participantes elegibles.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo
No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo".	Bajo
	Alto
	Poco claro
	Poco claro
Otros sesgos	Riesgo de sesgo
Este estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo	Bajo
	Alto
	Poco claro

Evaluación de riesgo de sesgos Bueno 2014

Generación aleatoria de la secuencia	Riesgo de sesgo
"Una lista generada por ordenador fue utilizada por los investigadores para la asignación simple de los participantes a dos grupos"	Bajo
	Alto
	Poco claro
Ocultación de la asignación	Riesgo de sesgo
No hay un método de ocultamiento de la asignación debido a las técnicas utilizadas para la intervención.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo
" Debido a las técnicas implicadas, el ensayo no podía ser cegado" consideramos q el resultado no esté afectado por la falta de enmascaramiento	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo de sesgo
No reportan suficiente información para determinar este aspecto. No parece afectar los resultados.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Datos de desenlaces incompletos	Riesgo de sesgo
Describe los resultados para cada desenlace principal y secundario, incluye las exclusiones después de aleatorizar, los números en cada grupo de intervención, los motivos de las deserciones/exclusiones.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo
No hay información del protocolo del ensayo o registro del mismo.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Otros sesgos	Riesgo de sesgo
Rompimientos de la asignación al azar, ya que 8 pacientes fueron cambiados del grupo original asignado.	Bajo
	Alto
	Poco claro

Evaluación de riesgo de sesgos Flores 2015

Generación aleatoria de la secuencia	Riesgo de sesgo
"Los bebés fueron asignados al azar a uno de los dos grupos mediante una secuencia aleatoria generada por ordenador, utilizando el software creative commons licenciado disponible en www.randomisation.com "	Bajo
	Alto
	Poco claro
Ocultación de la asignación	Riesgo de sesgo
Asignación central controlada por farmacia	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo
"las soluciones de tratamiento se etiquetaron con un código para enmascarar a los médicos, investigadores y pacientes hasta que el último paciente reclutado fuera dado de alta"	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo de sesgo
El estudio reporta "doble ciego"	Bajo
	Alto
	Poco claro
Datos de desenlaces incompletos	Riesgo de sesgo
"Finalmente se incluyeron 41 lactantes para el análisis" no se describen pérdidas durante el seguimiento	Bajo
	Alto
	Poco claro
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo
El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron	Bajo
	Alto
	Poco claro
Otros sesgos	Riesgo de sesgo
Este estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo	Bajo
	Alto
	Poco claro

Evaluación de riesgo de sesgos Flores 2016

Generación aleatoria de la secuencia	Riesgo de sesgo
"El estudio comprende un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego asignación aleatoria generada por computadora, e identificó con un código numérico al que los cuidadores los investigadores y los pacientes estaban cegados.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Ocultación de la asignación	Riesgo de sesgo
"La Unidad de Farmacia del Hospital preparó, empaquetó y etiquetó diariamente la medicación, envases de fármacos numerados de forma secuencial (dados por un código computarizado) de iguales características, que impedían diferenciarlos".	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo
Menciona el cegamiento de las intervenciones asignadas. describe ocultación de la asignación por medio de Asignación aleatoria computarizada.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo de sesgo
Se realizó codificación de los participantes y de la intervención asignada la cual solo fue revelada hasta después de realizado el estudio.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Datos de desenlaces incompletos	Riesgo de sesgo
Describe resultados para cada resultado principal, incluye las exclusiones después de aleatorizar, los números en cada grupo de intervención, los motivos de las deserciones/exclusiones	Bajo
	Alto
	Poco claro

Evaluación de riesgo de sesgos Flores 2016(continuación)

Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo
No hay información del protocolo del ensayo o registro del mismo, que permita evaluar el riesgo por notificación selectiva.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Otros sesgos	Riesgo de sesgo
No señala alguna inquietud importante acerca de un sesgo no Abordado.	Bajo
	Alto
	Poco claro

Evaluación de riesgo de sesgos Grewal 2012

Generación aleatoria de la secuencia	Riesgo de sesgo
"El estudio comprende un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego." Aleatorización en bloques de 4.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Ocultamiento de la asignación	Riesgo de sesgo
El esquema de aleatorización fue generado por la farmacia usando el sitio web Randomization.com	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo
Debido a que el proceso de aleatorización se determinó por la farmacia, médicos de emergencia, personal de la casa, enfermeras, personal del estudio y pacientes permanecieron cegados al tratamiento asignado. .	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo de sesgo
"médicos de emergencia, personal de la casa, enfermeras, personal de estudio y pacientes permanecieron cegados al tratamiento asignado a lo largo del estudio"	Bajo
	Alto
	Poco claro
Datos de desenlaces incompletos	Riesgo de sesgo
Describen las pérdidas y fue menor al 10 %, indican la causa de que falten estos datos para el análisis.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo
Describen los resultados primarios y secundarios de manera completa..	Bajo
	Alto
	Poco claro
Otros sesgos	Riesgo de sesgo
Este estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo	Bajo
	Alto
	Poco claro

Evaluación de riesgo de sesgos Khanal 2015

Generación aleatoria de la secuencia	Riesgo de sesgo
"Se utilizo un software de asignación aleatoria generado por ordenador"	Bajo
	Alto
	Poco claro
Ocultación de la asignación	Riesgo de sesgo
Las soluciones se marcaron con códigos, envueltos en sobres, con sustancias idénticas en olor y apariencia.	Bajo
	Alto
	Poco claro

Evaluación de riesgo de sesgos Khanal 2015(continuación)

Enmascaramiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo
Su identificación fue cegada a: participantes, cuidadores, investigadores y evaluadores de los resultados.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo de sesgo
Las personas que realizaron la evaluación de los resultados no conocían el manejo suministrado a cada grupo	Bajo
	Alto
	Poco claro
Datos de desenlaces incompletos	Riesgo de sesgo
Todos los datos fueron presentados	Bajo
	Alto
	Poco claro
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo
El protocolo del estudio está disponible y se reportaron efectos adversos que no fueron preespecificados en el protocolo.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Otros sesgos	Riesgo de sesgo
Este estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo	Bajo
	Alto
	Poco claro

Evaluación de riesgo de sesgos Mandelberg 2015

Generación aleatoria de la secuencia	Riesgo de sesgo
"Los pacientes fueron reclutados secuencialmente y fueron asignados al azar de una manera doble ciega"	Bajo
	Alto
	Poco claro
Ocultación de la asignación	Riesgo de sesgo
No nombra como se realizó la asignación	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo
Su identificación fue cegada a: participantes, cuidadores, investigadores y evaluadores de los resultados.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo de sesgo
Las personas que realizaron la evaluación de los resultados no conocían el manejo suministrado a cada grupo	Bajo
	Alto
	Poco claro
Datos de desenlaces incompletos	Riesgo de sesgo
Se presentaron los resultados de forma completa	Bajo
	Alto
	Poco claro
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo
No hay información del protocolo del ensayo o registro del mismo.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Otros sesgos	Riesgo de sesgo
Este estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo	Bajo
	Alto
	Poco claro

Evaluación de riesgo de sesgos Miraglia 2012

Generación aleatoria de la secuencia	Riesgo de sesgo
"El estudio comprende un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego. Se utilizó un programa de aleatorización computarizado."	Bajo
	Alto
	Poco claro
Ocultación de la asignación	Riesgo de sesgo
"Las Soluciones preparadas por la farmacia local hospitalaria sin conocimiento de los pacientes ni de los investigadores, no es clara la forma de ocultamiento."	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo
Menciona el cegamiento de las intervenciones asignadas. No describe las medidas utilizadas para cegar al personal. "Los participantes y los investigadores fueron cegados". Consideramos que probablemente esto si fue realizado.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo de sesgo
No hay suficiente información para permitir una evaluación de este dominio, sin embargo no parece afectar los resultados.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo
Describe resultados para cada resultado principal, incluye las exclusiones después de aleatorizar, los números en cada grupo de intervención (con el total de participantes asignados al azar), los motivos de las deserciones/exclusiones	Bajo
	Alto
	Poco claro
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo
El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron	Bajo
	Alto
	Poco claro
Otros sesgos	Riesgo de sesgo
No señala alguna inquietud importante acerca de un sesgo no abordado	Bajo
	Alto
	Poco claro

Evaluación de riesgo de sesgos Pandit 2013

Generación aleatoria de la secuencia	Riesgo de sesgo
"Fueron asignados aleatoriamente al grupo A y B por una tabla de números aleatorios generada por computadora (número desigual)"	Bajo
	Alto
	Poco claro
Ocultación de la asignación	Riesgo de sesgo
"sobres opacos, sellados y numerados secuencialmente"	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo
"Estudio no cegado" La evaluación objetiva de la mejoría clínica mediante la escala de RDAI hace poco probable que la falta de cegamiento influya sobre los resultados.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Enmascaramiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo de sesgo
"Estudio no cegado" consideramos esto no parece afectar los resultados	Bajo
	Alto
	Poco claro
Datos de desenlaces incompletos	Riesgo de sesgo
No hay datos de resultado faltantes	Bajo
	Alto
	Poco claro

Evaluación de riesgo de sesgos Pandit 2013(continuación)

Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo
El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados (primarios y secundarios) del estudio se describieron de una manera preespecificada.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Otros sesgos	Riesgo de sesgo
Este estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo	Bajo
	Alto
	Poco claro

Evaluación de riesgo de sesgos Tal 2006

Generación aleatoria de la secuencia	Riesgo de sesgo
"Todos los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos" No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la Secuencia para permitir una evaluación.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Ocultación de la asignación	Riesgo de sesgo
"La combinación de la modalidad terapéutica no se reveló al investigador ni al personal médico. La apariencia y olor fue similar entre la solución salina 0,9% y 3%, el código fue depositado con el estadístico"	Bajo
	Alto
	Poco claro
Cegamiento de los participantes y del personal	Riesgo de sesgo
Describen un doble cegamiento "El médico tratante estaba "cegado" en cuanto a la combinación de la modalidad terapéutica".	Bajo
	Alto
	Poco claro
Cegamiento de los evaluadores de los resultados	Riesgo de sesgo
El estudio reporta "doble ciego"	Bajo
	Alto
	Poco claro
Datos de resultado incompletos	Riesgo de sesgo
Se registraron 3 pérdidas (Dos del grupo control y uno del grupo experimental), menor al 20% del total de los participantes elegibles.	Bajo
	Alto
	Poco claro
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo
No hubo información suficiente para permitir una evaluación de "Bajo riesgo" o "Alto riesgo".	Bajo
	Alto
	Poco claro
Otros sesgos	Riesgo de sesgo
Este estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo	Bajo
	Alto
	Poco claro

Anexo D. Distribución de variables por desenlaces y grupos de intervención de cada estudio recuperado.

Variables continuas

DISTRIBUCION DE VARIABLES CONTINUAS																		
DESENLACE	Intervencion		Comparaciones												Estimador P	Escala		
	SSH 3% + Adrena		SSN 0.9% + Adrena		SSH 3% + Placebo		SSN 0.9%		SSN 0.9% + Salbutamol		SSH3% + Salbutamol		SSH 5% + Adrena				HHHFC + SSN 0.9% + A	
	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)			n	Media (DS)
Indice de severidad																		
A los 0 minutos																		
<i>Anil 2010</i>	39	3.8 ± 1.1 (2-9)	38	4.1 ± 1.2 (2-7)			37	3.6 ± 1.0 (2-6)	36	3.5 ± 0.9 (2-7)	36	4.1 ± 0.8 (2-6)					0.24	Wang et al (0-9)
<i>Khanal 2015</i>	50	5.3 ± 1.6 (3-9)	50	5.2 ± 1.1 (3-9)													0.57 (-0.73; 0.41)	Wang et al (0-9)
A los 30 minutos																		
<i>Anil 2010</i>	39	2.9 ± 1.2 (1-8)	38	3.1 ± 0.9 (1-5)			37	2.7 ± 1.0 (1-5)	36	2.6 ± 1.2 (1-5)	36	3.2 ± 1.0 (1-6)					0.06	Wang et al (0-9)
<i>Khanal 2015</i>	50	4.3 ± 2.0 (2-8)	50	4.9 ± 1.1 (3-8)													0.1 (-0.11; 1.21)	Wang et al (0-9)
A los 60 minutos																		
<i>Anil 2010</i>	39	2.3 ± 1.4 (0-8)	38	2.3 ± 1.1 (0-4)			37	2.1 ± 1.2 (0-4)	36	2.2 ± 1.1 (0-5)	36	2.4 ± 1.0 (0-5)					0.84	Wang et al (0-9)
<i>Khanal 2015</i>	50	2.2 ± 1.2 (1-7)	50	3.2 ± 1.0 (1-6)													0.001 (0.52; 1.43)	Wang et al (0-9)
A los 120 minutos																		
<i>Anil 2010</i>	39	2.2 ± 1.4 (0-8)	38	1.6 ± 1.2 (0-4)			37	1.8 ± 1.4 (0-4)	36	1.5 ± 1.4 (0-5)	36	2.3 ± 0.9 (1-4)					0.1	Wang et al (0-9)
<i>Khanal 2015</i>	50	1.7 ± 0.9 (1-7)	50	2.9 ± 0.8 (1-5)													0.001 (0.77; 1.52)	Wang et al (0-9)
A las 24 horas pre																		
<i>Pandit 2013</i>	51	12 ± 1.7	49	11.7 ± 1.3													0.29	RDAI (0-17)
<i>Miraglia 2012</i>	52	8.5 ± 1.4	54	8.8 ± 1.5													NS	Wang et al (0-12)
A las 24 horas post																		
<i>Pandit 2013</i>	51	10.5 ± 1.7	49	10.3 ± 1.7													0.75	RDAI (0-17)
<i>Al-Ansari 2010</i>	58	4 ± 0.98	56	3.97 ± 1.4									57	3.75 ± 1.27			0.38	Wang et al (0-12)
<i>Tal 2006</i>	21	7 ± 1	20	6.25 ± 1.1													< 0.05	Wang et al (0-12)
<i>Miraglia 2012</i>	52	8.0 ± 1.3	54	8.8 ± 1.6														Wang et al (0-12)
<i>Flores 2016</i>	32	5.05 ± 1.13			32	5.16 ± 1.06											0.695	WDF (0 - 14)
A las 48 horas pre																		
<i>Miraglia 2012</i>	52	7.4 ± 1.6	54	8.3 ± 1.7													< 0.005	Wang et al (0-12)
A las 48 horas post																		
<i>Al-Ansari 2010</i>	58	4 ± 1.22	56	4.12 ± 1.11									57	3.69 ± 1.09			0.4 (0.02; 0.88)	Wang et al (0-12)
<i>Tal 2006</i>	21	6.45 ± 1	20	5.35 ± 1.3													< 0.05	Wang et al (0-12)
<i>Miraglia 2012</i>	52	6.8 ± 1.4	54	8.2 ± 1.7														Wang et al (0-12)
<i>Flores 2016</i>	32	4.27 ± 1.17			32	4.51 ± 1.39											0.472	WDF (0 - 14)
A las 72 horas pre																		
<i>Miraglia 2012</i>	52	6.5 ± 1.6	54	7.7 ± 1.6														Wang et al (0-12)
A las 72 horas post																		
<i>Miraglia 2012</i>	52	5.8 ± 1.4	54	7.6 ± 1.6													< 0.005	Wang et al (0-12)
<i>Flores 2016</i>	32	3.82 ± 1.13			32	4.47 ± 1.44											0.063	WDF (0 - 14)

Variables continuas (Continuación)

DISTRIBUCION DE VARIABLES CONTINUAS																		
DESENLACE	Intervencion				Comparaciones													
	SSH 3% + Adrena		SSN 0.9% + Adrena		SSH 3% + Placebo		SSN 0.9%		SSN 0.9% + Salbutamol		SSH3% + Salbutamol		SSH 5% + Adrena		HHHFNC + SSN 0.9% + A		Estimador P	Escala
	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)	n	Media (DS)		
Descenso del indice de severidad																		
A las 24 horas																		
<i>Tal 2006</i>	21	1.15 ± 0.7	20	0.6 ± 0.9													0.046	Wang et al (0-12)
<i>Mandelberg 2003</i>	27	3.50%	25	7.30%														Wang et al (0-12)
A las 48 horas																		
<i>Tal 2006</i>	21	0.55 ± 0.9	20	-0.1 ± 0.7													0.002	Wang et al (0-12)
<i>Mandelberg 2003</i>	27	2%	25	8.9%														Wang et al (0-12)
A las 72 horas																		
<i>Mandelberg 2003</i>	27	4%	25	10%														Wang et al (0-12)
<i>Flores 2015</i>	94	3.93 (3.68 - 4.17)			91	4.31 (4.01 - 4.59)											0.029	WDF (0 - 14)
Al 5to día																		
<i>Flores 2015</i>	94	3.37 (3.02 - 4.72)			91	4.03 (3.67 - 4.4)											0.036	WDF (0 - 14)
Cambio de los indices: RACS																		
A los 60 minutos																		
<i>Bueno 2014</i>	42	0.95 (0.48)												32	0.38 (0.55)		0.4	RDAI (0-17)
A los 90 minutos																		
<i>Bueno 2014</i>	42	0.36 (0.39)												32	0.39 (0.46)		0.9	RDAI (0-17)
A los 120 minutos																		
<i>Grewal 2009</i>	23	4.39 (2.64 to 6.13)	23	6.13 (3.71 to 6.55)														RDAI (0-17)
A las 8 horas																		
<i>Bueno 2014</i>	42	0.19 (0.49)												32	-0.61 (0.60)		0.3	RDAI (0-17)
A las 16 horas																		
<i>Bueno 2014</i>	42	-0.18 (0.54)												32	1.04 (0.70)		0.2	RDAI (0-17)
A las 24 horas																		
<i>Bueno 2014</i>	42	0.22 (0.48)												32	0.8 (0.64)		0.5	RDAI (0-17)
Estancia hospitalaria																		
<i>Florez 2015</i>	94	3.94 ±1.37			91	4.82±2.3											0.011	
<i>Miraglia 2012</i>	52	4.9±1.3	54	5.6±1.6													<0.05	
<i>Pandit 2013</i>	51	3.92 ± 1.72	49	4.08 ± 1.90													0.670	
<i>Mandelberg 2003</i>	27	3±1.2	25	4±1.9													<0.05	
<i>Tal 2006</i>	21	2.6 ± 1.4	20	3.5 ± 1.7													0.018	

Variables dicotómicas

DISTRIBUCION DE VARIABLES CONTINUAS																		
DESENLACE	Intervencion				Comparaciones													Estimador p
	SSH 3% + Adrena		SSN 0.9% + Adrena		SSH 3% + Placebo		SSN 0.9%		SSN 0.9% + Salbutamol		SSH3% + Salbutamol		SSH 5% + Adrena		HHFNC + SSN 0.9% +			
	n	Frecuencia	n	Frecuencia	n	Frecuencia	n	Frecuencia	n	Frecuencia	n	Frecuencia	n	Frecuencia	n	Frecuencia		
Ingreso a UCI																		
Al-Ansari 2010	58	0	56	1										57	0			
Flores 2016	32	2			32	2												
Bueno 2014	42	5													32	5		
Hospitalizacion																		
Anil 2010	39	1	38	0			37	0	36	1	36	0						
Reconsulta																		
Anil 2010	39	5	38	7			37	6	36	4	36	6					(P>0.05).	
Al-Ansari 2010	58	35	56	35									57	35			(P = .91).	
Khanal 2015	50	18	50	23													(P=0.58)	
Readmision																		
		0																
Anil 2010	39	0	38	0			37	1	36	0	36	0						
Al-Ansari 2010	58	8	56	7									57	10			0.73	
Grewal 2009	23	8	23	13													RR 0.61 (0.22-1.19)	
Efectos adversos menores																		
Al-Ansari 2010	58	0	56	0									57	0				
Anil 2010	39	0	38	0			37	0	36	0	36	0						
Flores 2015	94	0			91	0												
Flores 2016	32	0			32	0												
Grewal 2009	23	4	23	0														
Khanal 2015	50	0	50	0													(P=0.58)	
Mandelberg 2003	27	0	25	0													<0.05	
Pandit 2013	51	0	49	4														
Tal 2006	21	0	20	0														

Anexo E. Tabla de graduación de calidad mediante GRADE

Autor(es): Bautista, Falla, Jaque, Jiménez, Thola

Fecha:

Pregunta: Solución salina hipertónica al 3% más adrenalina comparado con Otra Intervención para lactantes con bronquiolitis

Configuración: Paciente hospitalizados o en urgencias

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Solución salina hipertónica al 3% más adrenalina	Otra Intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Ingreso a unidad de cuidados intensivos (seguimiento: rango 2 días a 7 días ; evaluado con : Proporción de pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos posterior a la intervención)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b, c}	ninguno	7/132 (5.3%)	8/120 (6.7%)	RR 0.74 (0.29 a 1.88)	17 menos por 1,000 (de 47 menos a 59 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Necesidad de hospitalización (seguimiento: rango 1 días a 2 días ; evaluado con : Proporción de paciente que requirieron hospitalización posterior al tratamiento)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio ^d	no es serio	serio ^c	ninguno	1/39 (2.6%)	23/147 (15.6%)	RR 0.16 (0.01 a 1.18)	131 menos por 1,000 (de 28 más a 155 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mejoría clínica en los índices de severidad (seguimiento: media 30 minutos; evaluado con : Escala de Wang; Escala de: 0 a 9)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^e	no es serio	no es serio	ninguno	89	197	-	MD 0.25 menor (0.84 menor a 0.34 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Mejoría clínica en los índices de severidad (seguimiento: media 60 minutos; evaluado con : escala Wang ; Escala de: 0 a 9)												

2	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio ⁱ	no es serio	no es serio	ninguno	89	197	-	MD 0.58 menor (1.82 menor a 0.65 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Mejoría clínica en los índices de severidad (seguimiento: media 120 minutos; evaluado con : Escala de Wang; Escala de: 0 a 9)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio ^g	no es serio	no es serio	ninguno	89	197	-	MD 0.4 menor (1.99 menor a 1.19 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Mejoría clínica en los índices de severidad (seguimiento: media 24 horas; evaluado con : Escala de RDAI; Escala de: 0 a 17)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	51	49	-	MD 0.2 más alto. (0.47 menor a 0.87 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Mejoría clínica en los índices de severidad (seguimiento: media 24 horas; evaluado con : Escala de Wang ; Escala de: 0 a 12)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio ^h	no es serio	no es serio	ninguno	131	130	-	MD 0.02 menor (0.82 menor a 0.78 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Mejoría clínica en los índices de severidad (seguimiento: media 24 horas; evaluado con : Escala WDF ; Escala de: 0 a 14)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	32	32	-	MD 0.11 menor (0.65 menor a 0.43 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Mejoría clínica en los índices de severidad (seguimiento: media 48 horas; evaluado con : Escala de Wang; Escala de: 0 a 12)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	muy serio ⁱ	no es serio	serio ^{j,k}	ninguno	131	130	-	MD 0.15 menor (0.4 menor a 1.09 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Mejoría clínica en los índices de severidad (seguimiento: media 72 horas; evaluado con : Escala Wang ; Escala de: 0 a 12)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	52	54	-	MD 1.8 menor (2.37 menor a 1.23 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Mejoría clínica en los índices de severidad (seguimiento: media 72 horas; evaluado con : Escala WDF ; Escala de: 0 a 14)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	32	32	-	MD 0.65 menor (1.28 menor a 0.02 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Estancia Hospitalaria (seguimiento: rango 3 días a 12 días ; evaluado con : Número de días de la hospitalización)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	245	239	-	MD 0.71 menor (1.02 menor a 0.41 menor)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Reconsulta a un centro de salud (seguimiento: rango 2 días a 7 días ; evaluado con : Proporción de pacientes que reconsultan a un centro de salud posterior a la intervención)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	58/147 (39.5%)	81/253 (32.0%)	RR 0.88 (0.69 a 1.14)	38 menos por 1,000 (de 45 más a 99 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Readmisión al centro de salud (seguimiento: rango 2 días a 7 días ; evaluado con : Proporción de pacientes que es readmitido al centro de salud posterior a la intervención)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^{b, c}	ninguno	16/120 (13.3%)	21/226 (9.3%)	RR 0.80 (0.47 a 1.38)	19 menos por 1,000 (de 35 más a 49 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Eventos Adversos Menores (seguimiento: rango 7 días a 12 días ; evaluado con : Proporción de paciente que presentan eventos adversos menores posterior al tratamiento)												
10	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^l	no es serio	serio ^{b, c}	ninguno	4/437 (0.9%)	4/525 (0.8%)	RR 0.99 (0.01 a 75.98)	0 menos por 1,000 (de 8 menos a 571 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. el estudio de Bueno 2014 presenta algunas limitaciones en el dominio otros riesgos de sesgos dados por la ruptura de la asignación aleatoria.
- b. Tamaño de muestra no optimo
- c. intervalo de confianza pasa por puntos críticos 1.25 y 0.75.
- d. solo uno de los estudios valora la hospitalización, no es posible valorar la heterogeneidad
- e. I2 60%
- f. I2 94% y valor de p para la prueba de Chi2 de 0.0001
- g. I2 97% y valor de p para la prueba de Chi2 de 0.00001
- h. I2 85% y valor de p para la prueba de Chi2 de 0.001
- b. Estudio con un pequeño número de paciente
- i. I2 93% y valor de p para la prueba de Chi2 de <0.00001
- j. Tamaño de muestra no optimo,
- k. intervalo de confianza pasa por puntos críticos 1.25
- l. I2 78% y valor de p para la prueba de Chi2 de 0.03