

# Adrenalina inhalatoria en el tratamiento de la bronquiolitis: ¿son suficientes las evidencias disponibles para recomendar su utilización?

DRES. HÉCTOR TELECHEA <sup>1</sup>, NOELIA SPERANZA <sup>1</sup>, GUSTAVO GIACHETTO <sup>2</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** la bronquiolitis constituye un problema de salud importante. Su tratamiento es de sostén. Los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos no han demostrado afectar la evolución de la enfermedad. En los últimos años, el uso de adrenalina aumentó considerablemente en el tratamiento de la bronquiolitis en nuestro medio.

**Objetivo:** analizar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad del tratamiento con adrenalina inhalatoria en pacientes con bronquiolitis.

**Metodología:** se identificaron en Medline los ensayos clínicos controlados (ECC), metaanálisis y revisiones sistemáticas publicados entre 1995 y 2006, que compararon la eficacia de la adrenalina con placebo o con salbutamol. Se definió bronquiolitis como el primer episodio de sibilancias en el curso de una infección respiratoria en menores de 24 meses. Se evaluaron los efectos sobre saturación de oxígeno de la hemoglobina, prevención de la hospitalización, duración de la estadía hospitalaria, asistencia ventilatoria y mortalidad.

**Resultados:** se identificaron 17 estudios; 11 cumplieron con los criterios de inclusión (nueve ensayos clínicos, un metaanálisis y una revisión sistemática). No se identificaron estudios que evalúen la eficacia de adrenalina sobre la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica y mortalidad. En los estudios disponibles no se observaron efectos beneficiosos de la adrenalina sobre la necesidad de hospitalización, la duración de la estadía hospitalaria ni la saturación de oxígeno de la hemoglobina. Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron palidez facial, taquicardia y temblor.

**Conclusiones:** la evidencia disponible no permitió observar un claro beneficio del tratamiento con adrenalina en pacientes con bronquiolitis. No hubo diferencias significativas en la saturación de oxígeno, necesidad de hospitalización ni duración de la estadía hospitalaria. Los efectos adversos hallados fueron leves. Por el momento no existen evidencias que permitan recomendar el uso de adrenalina inhalatoria en el tratamiento de la bronquiolitis.

## SUMMARY

**Introduction:** bronchiolitis is an important pediatric health problem. Its treatment consists in supportive measures. It has not been proved that  $\beta_2$  adrenergic agonists can modify bronchiolitis outcome. In the past few years the use of adrena-

---

1 Asistente de Farmacología y Terapéutica. Residente de Clínica Pediátrica.

2. Profesor Agregado de Farmacología y Terapéutica. Profesor Agregado de Clínica Pediátrica.

line in the treatment of bronchiolitis has increased in our country.

**Objective:** to analyze available evidence about efficacy and safety of inhaled adrenaline in bronchiolitis treatment.

**Methodology:** randomized controlled trials, meta-analysis and reviews published between 1995-2006 comparing the efficacy of adrenaline versus placebo or versus salbutamol, were identified in Medline. Bronchiolitis was defined as the first episode of wheezing during an acute respiratory tract infection in children younger than 24 months. Outcomes measures were oxygen saturation, prevention of hospital admission, length of hospital stay, need for mechanical ventilation and mortality. Security of adrenaline treatment was evaluated by adverse effects reported in clinical trials.

**Results:** seventeen studies which evaluated adrenaline treatment in bronchiolitis were identified. Eleven met the inclusion criteria (nine randomized controlled trials, one meta-analysis and one systematic review). No studies were found that evaluated the effects of adrenaline on need for mechanical ventilation or mortality. No benefits of adrenaline were observed on prevention of hospital admission, length of hospital stay or oxygen saturation. The most frequent adverse effects were pallor, tachycardia and tremor.

**Conclusions:** available evidence does not show benefits of adrenaline in bronchiolitis treatment. No differences were observed in oxygen saturation, hospital admission or length of hospital stay. The adverse effects reported were mild. At the moment there is no evidence to support the use of inhaled adrenaline in the treatment of bronchiolitis.

## INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis constituye un problema de salud importante. Es una causa frecuente de hospitalización en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR) <sup>(1)\*</sup>. Se estima que el 5% de los pacientes hospitalizados requieren ingreso a un centro de terapia intensiva (CTI) <sup>(2)</sup>. La mortalidad global es 0,5-1,5%, aumentando a 3-4% en niños con enfermedades cardíacas y pulmonares crónicas <sup>(3)</sup>.

El tratamiento es de soporte y las medidas fundamentales son la desobstrucción nasal, la administración de oxígeno suplementario y la hidratación intravenosa <sup>(4)</sup>.

En esta enfermedad la obstrucción bronquiolar es multifactorial, por aumento de las secreciones, descamación celular, edema mucoso y espasmo del músculo liso <sup>(5)</sup>.

Es controvertido el uso de agonistas adrenérgicos  $\beta$ 2 selectivos. Estos fármacos no han demostrado eficacia sobre variables de importancia clínica, como necesidad de hospitalización o ventilación asistida y mortalidad <sup>(6,7)</sup>.

La adrenalina es un agonista  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgico que a su efecto

\* Informe Estadística del Hospital Pediátrico del CHPR.

broncodilatador agrega el beneficio potencial de reducir el edema en toda la vía aérea por vasoconstricción, contribuyendo al alivio de la obstrucción bronquial y nasal <sup>(8,9)</sup>. Se desconoce si estos efectos se asocian con mejores resultados clínicos.

En nuestro medio la adrenalina inhalatoria es ampliamente utilizada en el tratamiento de la bronquiolitis. Según datos del Departamento de Farmacia del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), en el año 2004 se dispensaron 1.295 ampollas de 1 ml de adrenalina a los servicios de Pediatría General y al Departamento de Emergencia Pediátrica. En los años 2005 y 2006 se observó un franco aumento en dicha dispensación: 2.703 ampollas de 1 ml y 1.480 ampollas de 10 ml en el 2005 y 11.811 ampollas de 1 ml en el 2006\*. Este aumento en la dispensación es secundario a su mayor uso en el tratamiento de la bronquiolitis. Hasta el momento se desconoce el impacto de este tratamiento.

En el marco del Programa de Uso Racional de Medicamentos que impulsa el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos (CIEM) en el CHPR, se analizó la evidencia disponible acerca de los beneficios y la seguridad del tratamiento con adrenalina inhalatoria en los pacientes con bronquiolitis.

#### **METODOLOGÍA**

Se realizó una búsqueda en Medline de los ensayos clínicos controlados (ECC), metaanálisis y revisiones sistemáticas publicados entre 1995 y 2006 utilizando como palabras Mesh "bronchiolitis" y "epinephrine".

Se definió bronquiolitis como el primer episodio de sibilancias en el curso de una infección respiratoria viral en niños menores de 24 meses, independientemente de la confirmación etiológica.

Se seleccionaron los estudios en los cuales se comparó adrenalina con placebo o con salbutamol. Se excluyeron aquellos estudios en los que participaron niños con sibilancias recurrentes.

Para evaluar los resultados del tratamiento con adrenalina se utilizaron las siguientes variables: prevención de la hospitalización, duración de la estadía hospitalaria, necesidad de asistencia ventilatoria mecánica y mortalidad. En este análisis, los efectos de la adrenalina inhalatoria sobre variables clínicas sustitutas o subrogadas como frecuencia respiratoria (FR), tirajes o alimentación, evaluados en forma aislada o a través de scores clínicos, no se consideraron en la valoración de la eficacia. Se tomó en cuenta la saturación de oxígeno de la hemoglobina (SatO<sub>2</sub>), ya que la necesidad de O<sub>2</sub> suplementario constituye un criterio mayor para decidir la hospitalización y la duración de la estadía hospitalaria <sup>(10,11)</sup>.

---

\* Datos aportados por el Departamento de Farmacia del CHPR.

La seguridad de la adrenalina se evaluó a través de las reacciones adversas observadas durante los estudios.

## RESULTADOS

En el período analizado se identificaron 17 estudios que evaluaron el uso de adrenalina en el tratamiento de niños con bronquioltis, de los cuales 11 cumplieron con los criterios de inclusión: nueve ECC, un metaanálisis y una revisión sistemática.

La eficacia de la adrenalina se comparó con placebo en tres estudios<sup>(12-14)</sup>, con salbutamol en cuatro<sup>(15-18)</sup> y con salbutamol y placebo en dos<sup>(19,20)</sup>. Las dosis de adrenalina y salbutamol utilizadas fueron heterogéneas.

Cinco ECC fueron realizados en pacientes ambulatorios<sup>(12,13,15,18,19)</sup> y cuatro en pacientes hospitalizados<sup>(14,16,17,20)</sup>. Las características de los ensayos clínicos y sus principales resultados se resumen en la tabla 1.

No se encontraron estudios que evalúen la eficacia de adrenalina sobre la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica ni sobre mortalidad.

A continuación se describen los resultados de eficacia hallados sobre  $\text{SatO}_2$ , necesidad de hospitalización y duración de la estadía hospitalaria.

### 1. SATURACIÓN DE $\text{O}_2$

#### 1.1 Pacientes ambulatorios

En el estudio de Menon K y colaboradores participaron 42 niños con bronquioltis moderada a severa, aleatorizados en dos grupos de tratamiento: adrenalina 3 mg (n=21) o salbutamol 1,5 mg (n=21). Todos los pacientes recibieron dos nebulizaciones. Los autores no publican las características basales de los niños incluidos ni especifican el tipo de adrenalina utilizada. La  $\text{SatO}_2$  fue la variable primaria y se evaluó a los 30, 60 y 90 minutos luego de finalizado el tratamiento. A los 60 minutos el promedio de la  $\text{SatO}_2$  fue 96% en el grupo tratado con adrenalina versus 94% en el grupo tratado con salbutamol (p=0,02). No se observaron diferencias significativas a los 30 y 90 minutos<sup>(15)</sup>.

Abul-Ainine A. y colaboradores evaluaron los efectos de una única dosis de adrenalina levógiara (3 mg) nebulizada (n=19) versus placebo (n=19) en pacientes con bronquioltis moderada y severa. Las variables analizadas fueron: FR, frecuencia cardíaca (FC),  $\text{SatO}_2$ , puntaje clínico de gravedad a través del Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI). Este puntaje clínico evalúa las sibilancias y los tirajes para determinar la severidad de la bronquioltis. Las variables consideradas primarias fueron los cambios en la FR y FC. El efecto sobre estas variables fue evaluado a los 20, 40 y 60 minutos

**TABLA 1.** ECC ANALIZADOS.

Autor, año	Dosis comparativas	Variable(s) primaria(s)	Significación estadística
Menon y col, 1995	3 mg adrenalina vs. 1,5 mg salbutamol Pacientes ambulatorios	Saturación oxígeno	Sí
Langley y col, 2005	11,25 mg adrenalina vs. salbutamol según peso Pacientes hospitalizados	Saturación oxígeno	Sí
Abul-Ainine y col, 2002	3 mg adrenalina vs placebo Pacientes ambulatorios	Saturación oxígeno	No
Mull y col, 2002	0,9 mg/kg adrenalina vs. 0,15 mg/kg salbutamol Pacientes ambulatorios	Saturación oxígeno	No
Hariprakash y col., 2003	2 mg adrenalina vs placebo Pacientes ambulatorios	Ingreso hospitalario	No
Ralston y col., 2005	5 mg adrenalina vs 5 mg salbutamol vs placebo Pacientes ambulatorios	Ingreso hospitalario	No
Wainwright y col, 2005	4 mg adrenalina vs placebo Pacientes hospitalizados	Estadía hospitalaria.	No
Patel y col, 2002	0,75 mg/kg adrenalina vs 0,15 mg/kg salbutamol vs placebo Pacientes hospitalizados	Estadía hospitalaria.	No
Bertrand P y col, 2001	0,5 mg adrenalina vs 2,5 mg salbutamol Pacientes hospitalizados	Saturación oxígeno Estadía hospitalaria	No No

luego de finalizado el tratamiento. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en la  $SatO_2$  ni en el resto de las variables clínicas analizadas <sup>(12)</sup>.

Mull C y colaboradores incluyeron 66 niños con bronquiolitis moderada y severa. Se aleatorizaron para recibir tres dosis de adrenalina racémica 0,9 mg/kg (n=34) o salbutamol 0,15 mg/kg (n=32) cada 30 minutos. La  $SatO_2$  y el porcentaje de pacientes que requirió hospitalización fueron analizadas como variables secundarias. La variable primaria del estudio fue la evolución clínica medida por el RDAI y la FR. No se observaron diferencias significativas en la  $SatO_2$  entre

ambos grupos a los 30, 60, 90, 120 y 150 minutos. La mejoría en la severidad del RDAI y la FR fue similar en ambos grupos <sup>(18)</sup>.

### 1.2 Pacientes hospitalizados

Langley J y colaboradores compararon la eficacia de adrenalina racémica (11,25 mg) versus salbutamol (0,75-1,5 mg según peso) sobre la mejoría clínica, evaluada a través del puntaje RDAI y la SatO<sub>2</sub>, en 62 niños hospitalizados con bronquiolitis. Las dosis se repitieron a intervalos variables, no mayores a cuatro horas, según criterio del médico tratante. No se tuvo en cuenta la severidad de la bronquiolitis como criterio de inclusión. La variable considerada primaria fue la mejoría en el puntaje clínico. El tratamiento con adrenalina se asoció con una normalización más rápida de la SatO<sub>2</sub>, que fue estadísticamente significativa al tercer día de hospitalización (96,2% versus 93,8%). Esta diferencia no se mantuvo al considerar la duración total de la hospitalización. El puntaje del RDAI fue significativamente más bajo luego del segundo día de tratamiento en el grupo tratado con adrenalina y se mantuvo durante el resto de la hospitalización <sup>(16)</sup>.

## 2. HOSPITALIZACIÓN

Son escasos los ECC que evalúan los efectos de la adrenalina sobre la necesidad de hospitalización y la duración de la estadía hospitalaria como variables primarias <sup>(13,17,19,20)</sup>. En algunos estudios se analizan como variables secundarias. Esta aclaración resulta importante, ya que en el diseño de un ECC el cálculo del tamaño de la muestra se hace en función de los efectos esperados sobre las variables primarias y no secundarias. Al no incluir en el cálculo la reducción esperada sobre estas variables, los resultados observados carecen del poder suficiente para extraer conclusiones definitivas.

### 2.1 Prevención de la hospitalización

Esta variable se analiza en cuatro ECC, en dos como variable secundaria y en dos como variable primaria.

El ECC realizado por Menon y colaboradores mostró que la adrenalina redujo el porcentaje de hospitalización comparada con salbutamol. Fueron hospitalizados siete pacientes en el grupo tratado con adrenalina versus 12 en el grupo tratado con salbutamol ( $p < 0,05$ ) <sup>(15)</sup>. En el estudio realizado por Mull y colaboradores no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de hospitalización entre los tratados con adrenalina y salbutamol (47,1% versus 37,5%, respectivamente) <sup>(18)</sup>. En ambos estudios la hospitalización fue considerada una variable secundaria.

En el estudio realizado por Hariprakash y colaboradores se comparó la eficacia de adrenalina 2 mg ( $n=38$ ) versus placebo ( $n=37$ ) en pacientes con bronquiolitis moderada y severa. Todos los pacientes recibieron dos dosis a intervalos de 30 minutos. Requirieron hospita-

**TABLA 2.** NECESIDAD DE HOSPITALIZACIÓN.

<i>Autor</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>	<i>IC 95%</i>
Hariprakash y col.	Placebo	RR: 0,80	0,53-1,20
Ralston y col.	Salbutamol	RR: 0,96	0,57-1,61
	Placebo	RR: 0,91	0,56-1,50
Hartling y col.	Salbutamol	OR: 0,51	0,18-1,42
	Placebo	OR: 0,40	0,12-1,30

RR: Riesgo relativo, OR: Odds Ratio, IC 95%: Intervalo de Confianza del 95%.

lización 19 niños en el grupo adrenalina y 23 en el grupo placebo. Esta reducción en el porcentaje de hospitalización no fue significativa (tabla 2) <sup>(13)</sup>.

Ralston S y colaboradores utilizaron como resultado primario una variable combinada, necesidad de admisión hospitalaria o necesidad de tratamiento con O<sub>2</sub> domiciliario. Los autores justifican el uso de esta variable debido a que la necesidad de oxígeno suplementario es el principal motivo de hospitalización. Se comparó la administración de dos dosis equipotentes de adrenalina y salbutamol, separadas por 30 minutos: 5 mg de adrenalina (n=17) versus 5 mg de salbutamol (n=23) versus placebo (n=25). Si a los 60 minutos la SatO<sub>2</sub> era menor a 90% se administró una tercera dosis. Participaron del estudio lactantes con bronquiolitis moderada a severa. Requirieron hospitalización o suplemento de oxígeno domiciliario 10/17 pacientes tratados con adrenalina, 14/23 tratados con salbutamol y 16/25 en el grupo placebo. Estas diferencias no alcanzaron niveles de significación estadística (tabla 2) <sup>(19)</sup>.

Se dispone de un metaanálisis en el que se incluyeron estudios que tomaron el porcentaje de hospitalización como variable primaria o secundaria. Los resultados del mismo no mostraron diferencias significativas entre adrenalina, salbutamol y placebo (tabla 2) <sup>(21)</sup>.

### 2.2 Duración de la estadía hospitalaria

La duración de la estadía hospitalaria es una variable de trascendencia clínica. La misma se analiza como variable primaria en 3 ECC y en uno como secundaria.

En el ECC realizado por Langley y colaboradores, la duración de la estadía hospitalaria fue analizada como variable secundaria y no se observaron diferencias significativas entre adrenalina y salbutamol <sup>(16)</sup>.

En el estudio de Wainwright y colaboradores, 194 niños hos-

pitalizados con bronquiolitis fueron asignados para recibir 4 mg de adrenalina (n=99) versus placebo (n=95). Todos recibieron tres nebulizaciones cada cuatro horas durante las primeras 24 horas. Las variables primarias analizadas fueron la duración de la estadía hospitalaria y el tiempo en que el paciente se encontraba en condiciones para el alta, independientemente de si ésta era otorgada o no. Se consideró que el paciente estaba en condiciones de alta cuando el niño no requería O<sub>2</sub> por más de 10 horas, no presentaba dificultad respiratoria y se alimentaba adecuadamente. No se observaron diferencias significativas en la duración de la estadía hospitalaria ni en el tiempo en que el paciente se encontraba en condiciones para el alta. La media de la duración de la estadía hospitalaria fue 58,8 horas en los tratados con adrenalina versus 69,5 horas en los tratados con placebo. El tiempo en que el paciente se encontraba en condiciones para ser dado de alta tuvo una duración media de 46,5 horas en el grupo de adrenalina y 47,7 horas en el grupo placebo. Se destaca que en este estudio, se incluyeron niños con diferente gravedad, algunos requerían oxígeno e hidratación intravenosa al momento del ingreso y otros no. Al analizar la evolución de los pacientes más graves se observó que la media de la estadía hospitalaria fue mayor en los tratados con adrenalina (147,4 horas versus 109,6 horas). Un hallazgo similar se observó en relación al tiempo en que el paciente se encontraba en condiciones de recibir el alta hospitalaria (135,9 horas versus 80,2 horas) (tabla 3) <sup>(14)</sup>.

Patel y colaboradores compararon la eficacia de la adrenalina racémica nebulizada en dosis de 0,7 mg/kg (n=50), con salbutamol 0,15 mg/kg/dosis (n=51) y placebo (n=48) en niños con bronquiolitis moderada a severa. Se consideró significativa una reducción de 24 horas en la estadía hospitalaria. La frecuencia de administración fue cada 1-6 horas según criterio médico. No se observaron diferencias significativas entre los diferentes grupos (tabla 3) <sup>(20)</sup>.

El estudio de Bertrand y colaboradores compara la eficacia de adrenalina levógira 0,5 mg (n=16) con salbutamol 2,5 mg (n=14) cada 2 a 4 horas. Presenta varias limitaciones metodológicas: no se definió previamente la severidad de la bronquiolitis en los criterios de inclusión, se utilizaron diversas variables para evaluar la eficacia pero no se estableció claramente cuáles son las primarias y no se realizó cálculo del tamaño muestral. En este estudio, la media de la estadía hospitalaria fue 4,1 días en el grupo de adrenalina versus 5,2 días en el grupo de salbutamol ( $p > 0,05$ ) <sup>(17)</sup>.

El metaanálisis realizado por Hartling y colaboradores no mostró diferencias significativas en la duración de la estadía entre adrenalina y salbutamol o placebo (tabla 3) <sup>(21)</sup>.



**TABLA 3.** DURACIÓN DE LA ESTADÍA HOSPITALARIA

<i>Autor</i>	<i>Comparación</i>	<i>Resultados</i>	<i>IC 95%</i>
Wainwright y col.	Adrenalina	x = 58,8 hs	49,4-70,0
	Placebo	x = 69,5 hs	59,3-81,4
Patel y col.	Adrenalina	x = 59,8 hs	42,6-76,9
	Salbutamol	x = 61,4 hs	46,5-76,2
	Placebo	x = 63,3 hs	50,0-76,5
Hartling y col.	Salbutamol	OR - 3,96	- 25,5-17,6
	Placebo	OR - 5,9	- 16,2-4,4

### 3. SEGURIDAD

En la mayoría de los ECC se destaca que la administración de adrenalina se asocia con mayor incidencia de palidez facial transitoria, taquicardia y temblor<sup>(6,14-16,20,21)</sup>. En el estudio realizado por Wainwright y colaboradores, los pacientes tratados con adrenalina presentaron aumentos de 5 mmHg en la presión arterial sistólica y diastólica luego de 30 minutos de finalizado<sup>(14)</sup>.

Zang y colaboradores publicaron una revisión de la seguridad de la adrenalina inhalatoria (3-5 ml, 1:1000) en el tratamiento de niños con laringitis aguda y bronquiolitis. Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron taquicardia y palidez facial. En esta revisión no se señala que el uso de adrenalina inhalatoria aumente las cifras tensionales<sup>(22)</sup>.

En ninguno de los estudios analizados se monitorizó los efectos adversos de la adrenalina sobre el metabolismo glucídico ni sobre el equilibrio electrolítico.

### DISCUSIÓN

A pesar de la amplia utilización y los mecanismos de acción potencialmente beneficiosos de la adrenalina en la bronquiolitis, la evidencia disponible sobre su uso es escasa, de calidad variable y de relevancia clínica cuestionable.

La mayoría de los estudios disponibles evalúan la eficacia de adrenalina sobre variables subrogadas y no sobre variables de mayor trascendencia clínica como mortalidad, prevención de la hospitalización, disminución de la estadía hospitalaria y de la necesidad de asistencia ventilatoria invasiva y no invasiva. Las variables subrogadas o sustitutas son utilizadas como probables in-

dicadores de un beneficio terapéutico a pesar de no ser en sí mismas mediciones directas de un resultado clínico relevante. En general estas variables miden síntomas, signos o resultados de pruebas de laboratorio<sup>(23-25)</sup>. Como se analizó previamente, la mayoría de los ECC evalúan scores clínicos como resultado primario. Más aún, tomar decisiones clínicas en base a los resultados observados sobre este tipo de variables puede ocasionar serios problemas. En la historia de la práctica clínica existen algunos ejemplos que pueden ayudar a comprender este fenómeno. Antiguamente se consideraba que flecainida y otros antiarrítmicos prevenían la mortalidad por extrasístoles ventriculares luego del infarto agudo de miocardio; sin embargo, en el estudio CAST (Cardiac Arrhythmia Supresion Trial) se demostró que a pesar de este efecto sobre las extrasístoles, estos fármacos aumentaron el riesgo de muerte súbita<sup>(26)</sup>. Es decir, no es lo mismo evaluar el evento muerte súbita que prevención de arritmias ventriculares. Si bien ambas están interrelacionadas, las extrasístoles constituyen una variable subrogada. Este mismo fenómeno puede ocurrir al evaluar en el tratamiento de los niños con bronquiolitis la  $\text{SatO}_2$  y la necesidad y/o duración de la hospitalización.

En los ECC es preferible utilizar variables duras, que son las más reproducibles entre diferentes investigaciones y que ofrecen mayor solidez para la toma de decisiones. La mortalidad constituye la variable dura de mayor trascendencia. Otras variables analizadas de importancia clínica son la necesidad de hospitalización y la duración de la estadía hospitalaria. Disponer de tratamientos que influyan positivamente sobre estas variables permitiría disminuir las complicaciones asociadas a la hospitalización y los costos asistenciales. La evidencia disponible no mostró beneficio significativo de la adrenalina.

La mayoría de los estudios analizados incluyeron escasa cantidad de pacientes y en muchos de ellos no se realizó cálculo del tamaño muestral. En la determinación de la muestra deben tomarse en cuenta los siguientes aspectos: la prevalencia de la enfermedad, la diferencia que se desea detectar entre los grupos, los errores alfa y beta y la homogeneidad de las poblaciones participantes<sup>(24)</sup>. Con el escaso número de pacientes incluidos, es esperable que estos estudios sólo fueran capaces de identificar grandes diferencias entre las variables analizadas. Además, en muchos de los estudios no se explicita la diferencia esperada, lo que invalida cualquier conclusión sobre la validez del resultado observado. A pesar de que en los estudios se incluían pacientes menores de 24 meses con su primer episodio sibilante, no siempre se mostraban las características basales de la población. Además, generalmente, se incluyeron pacientes heterogéneos, con distinta gravedad y tiempo de evolución de la enfermedad,

lo que dificulta la comparación entre los grupos e introduce sesgos en la evaluación de los resultados terapéuticos.

Se utilizaron dos tipos de adrenalina, racémica y levógira. Esta última es el isómero activo y es probable que la eficacia y seguridad entre ambas sea similar <sup>(27)</sup>. Sin embargo, las dosis administradas, intervalos y duración del tratamiento fueron heterogéneos. Esto agrega nuevas variables de confusión en los resultados.

### CONCLUSIÓN

Por el momento no existen evidencias que permitan recomendar el uso sistemático de adrenalina inhalatoria en el tratamiento de la bronquiolitis definida como primer episodio de sibilancias en el curso de una infección respiratoria en menores de 24 meses. La evidencia disponible no muestra diferencias significativas en la saturación de oxígeno, necesidad de hospitalización ni en la duración de la estadía hospitalaria. Esto, sumado a las limitaciones de los estudios analizados, hace necesario contar con ECC bien diseñados, que valoren su efecto sobre las variables mencionadas y otras como necesidad de asistencia ventilatoria mecánica o mortalidad.

Resulta fundamental revisar periódicamente el nivel de evidencia en el que se basan las prácticas clínicas como forma de promover el uso adecuado y responsable de los recursos terapéuticos. La falta o escasez de evidencia constituye, a la vez, la principal limitante y el mayor desafío que afronta esta nueva forma de ejercer la medicina.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferrari AM, Pírez MC, Ferreira A, Rubio I, Montano A, Lojo R, et al. Estrategia de atención de niños hospitalizados por infecciones respiratorias agudas bajas. *Rev Saúde Pública* 2002; 36 (3): 292-300.
2. Giachetto G, Ferrari AM. Bronquiolitis: impacto de la aplicación de una estrategia de atención en el tratamiento de los niños que ingresan al hospital. *Rev Med Uruguay* 2001; 17: 161-5.
3. Meates-Dennis M. Bronchiolitis. *Arch Dis Child Ed Praet* 2005; 90: 81-6.
4. Klassen TP. Recent advances in the treatment of bronchiolitis and laryngitis. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 249-61.
5. González Caballero D, González Pérez-Yarzab E. Bronquiolitis aguda: bases para un protocolo racional. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 355-64.
6. King V, Viswanathan M, Bordley C, Jackman A, Sutton S, Lohr K, et al. Pharmacological Treatment of Bronchiolitis in Infants and Children. A Systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 127-37.
7. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EEL. Broncodilatadores para la bronquiolitis (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2006; 3. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
8. Barr F, Patel N, Newth C. The pharmacologic mechanism by which inhaled epi-

- nephrine reduces airway obstruction in respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis. *J Pediatr* 2000; 136(5): 699-700.
9. **Numa A, Williams G, Dakin C.** The Effect of Nebulized Epinephrine on Respiratory Mechanics and Gas Exchange in Bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 86-91.
  10. **Mallory M, Shay D, Garrett J, Bordley C.** Bronchiolitis Management Preferences and the Influence of Pulse Oximetry and Respiratory Rate on the Decision to Admit. *Pediatrics* 2003; 111: e45-e51.
  11. **Schroeder A, Marmor A, Pantell R, Newman T.** Impact of Pulse Oximetry and Oxygen Therapy on Length of Stay in Bronchiolitis Hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 527-30.
  12. **Abul-Ainine A, Luyt D.** Short term effects of adrenaline in bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child* 2002; 86: 276-9.
  13. **Hariprakash S, Alexander J, Carroll W, Pavanasam R, Randell T, Turnbull F, et al.** Randomized controlled trial of nebulized adrenaline in acute bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 134-9.
  14. **Wainwright C, Altamirano L, Cheney M, Cheney J, Barber S, Price D, et al.** A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Nebulized Epinephrine in Infants with Acute Bronchiolitis. *N Engl J Med* 2003; 349(1): 27-35.
  15. **Menon K, Sutcliffe T, Klassen T.** A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatrics* 1995; 126 (6): 1004.
  16. **Langley J, Smith M, LeBlanc J, Joudrey H, Ojah C, Pianosi P.** Racemic epinephrine compared to salbutamol in hospitalized young children with bronchiolitis; a randomized controlled clinical trial. *BMC Pediatrics* 2005; 5: 1-7.
  17. **Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sanchez I.** Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 284-8.
  18. **Mull C, Scarfone R, Ferri L, Carlin T, Salvaggio C, Bechtel K.** A Randomized Trial of Nebulized Epinephrine vs Albuterol in the Emergency Department Treatment of Bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 113-8.
  19. **Ralston S, Hartenberger C, Anaya T, Qualls C, Kelly W.** Randomized, Placebo-Controlled Trial of Albuterol and Epinephrine at Equipotent Beta-2 Agonist Doses in Acute Bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 292-9.
  20. **Patel H, Platt R, Pেকেles G, Ducharme F.** A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis. *J Pediatr* 2002; 141: 818-24.
  21. **Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen T.** A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Evaluating the Efficacy of Epinephrine for the Treatment of Acute Viral Bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 957-64.
  22. **Zhang L, Sanguetsche LS.** The safety of nebulization with 3 to 5 ml of adrenaline (1:1000) in children: an evidence based review. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81(3): 193-7.
  23. **Arias T.** *Glosario de Medicamentos: desarrollo, evaluación y uso.* Washington: OPS, 1999.
  24. **Laporte JR.** El ensayo clínico controlado. En: Laporte JR. *Principios Básicos de Investigación Clínica.* Barcelona: Comunicación en Ciencias de la Salud, 2001: 27-54.
  25. **Oates J.** La ciencia de la Farmacoterapia. En: Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 11 ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2006: 117-36.

26. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-11.
27. **Martínez-Jiménez N, Maza-Toledo A, López-Jiménez C, Ortiz-Méndez V.** Respuesta al tratamiento de la bronquiolitis con epinefrina natural (levógira) inhalada. *Rev Mex Ped* 2001; 68 (1): 5-7.