

EFFECTO DE LA SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA ($\geq 3\%$) NEBULIZADA EN EL
TRATAMIENTO DE BRONQUIOLITIS AGUDA EN PACIENTES MENORES DE 2 AÑOS,
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

AUTOR: DOMÉNICA KRUPSKAYA SOSA CHACÓN

FACULTAD DE MEDICINA, PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL
ECUADOR

CARRERA DE MEDICINA

DIRECTOR: DR. XAVIER SÁNCHEZ CHOEZ

MARZO 2023

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a mi familia por haber sido mi apoyo a lo largo de toda mi carrera universitaria y a lo largo de mi vida, a aquellas personas que ya no están en este mundo, sus recuerdos siguen regulando mi vida. Así mismo a todas las personas especiales, profesores, médicos que me acompañaron en esta etapa, aportando a mi formación tanto profesional y como ser humano. También dedico esta disertación a mis muchas amigas que me han apoyado durante todo el proceso, quienes han sido una fuente constante de apoyo y aliento durante los desafíos de la titulación y la vida. Siempre apreciaré todo lo que han hecho.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por haberme dado la oportunidad de formarme en esta universidad y haber sido mi apoyo durante todo este tiempo. Al equipo de profesores que fueron guías y soporte intelectual en este proceso, sin ellos esto no hubiese podido ser posible. Al Dr. Xavier Sánchez por su esfuerzo, paciencia, y consideración.

Resumen

Introducción: La bronquiolitis es una enfermedad vírica aguda cuya población diana son los niños menores de 2 años. Su principal agente etiológico es el virus sincitial respiratorio (VSR). Es la principal causa de hospitalizaciones en menores de un año y su tratamiento está orientado a los cuidados de soporte, como son el apoyo con oxígeno, la hidratación y la alimentación. Existen procedimientos coadyuvantes que buscan mejorar la eliminación de secreciones de las vías respiratorias, uno de ellos es la utilización de solución salina hipertónica nebulizada, que puede llegar a reducir la tasa de hospitalizaciones, los días de estancia hospitalaria y el score de severidad.

Objetivos: Evaluar el efecto de la nebulización con solución salina hipertónica ($\geq 3\%$) en niños menores de 24 meses con bronquiolitis aguda. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica publicada, en lactantes menores de 24 meses de edad con bronquiolitis aguda. Por medio de plataformas de búsqueda, con apoyo de términos Mesh, se realizó la selección de ensayos clínicos controlados aleatorizados y cuasi aleatorizados. Se aplicó criterios de elegibilidad (inclusión) previamente formulados. La evaluación de calidad de la evidencia científica se realiza con criterios previamente establecidos a través de la evaluación de sesgos de Cochrane. Los datos fueron analizados según su concordancia con métodos de agrupación, o descripción cualitativa según los resultados obtenidos. **Resultados:** Se analizó un total de 56 publicaciones con una muestra global de 8032 infantes, como resultado se evidenció que la solución salina hipertónica al 3% reduce en -0.48 (IC 95%: -0.67 hasta -0.30) los días de hospitalización, reduce la probabilidad de hospitalización RR: 0.75 (IC 95%: 0.61 hasta 0.94) y reduce en -5.26 (IC95%: -9.94 hasta -0.58) horas el tiempo de requerimiento de oxígeno suplementario. **Palabras clave:** Acute Disease; Airway Obstruction; Bronchiolitis, Viral; Bronchodilator Agents; Length of Stay; Nebulizers and Vaporizers; Randomized Controlled Trials; Saline Solution, Hypertonic; Severity of Illness Index.

Abstract

Introduction: Bronchiolitis is an acute viral disease whose target population are children under the age of 2 years. Its principal etiological agent is the respiratory syncytial virus. It is the main cause of hospitalization in infants under one year of age; the main treatment remains on standard care that includes supplemental oxygen, fluid intake, and adequate feeding of the infant. In the present days, there are additional therapies whose main objective is the proper elimination of airways secretions; for example, nebulized hypertonic saline solution that can reduce the rates of hospitalization, length of stay, and clinical severity score. **Objective:** To assess the effect of nebulization with hypertonic saline solution ($\geq 3\%$) in children under 24 months of age with acute bronchiolitis. **Methodology:** Systematic review of scientific literature on infants under 24 months of age with acute bronchiolitis. Data collection: Using search platforms, with the support of Mesh terms, the selection of randomized and quasi-randomized controlled trials with the help of inclusion and exclusion criteria was conducted. The quality of scientific evidence was assessed by the Cochrane bias assessment tool. The extracted data was analyzed according to the grouping methods and description on quantitative or qualitative results. **Results:** A total of 56 publications were analyzed, with a total number of participants of 8032 infants. The comparison showed that the effect of the nebulization with 3% hypertonic saline solution reduces hospitalization days by -0.48 (IC 95%: -0.67 to -0.30), reduce the risk of hospitalization RR: 0.75 (IC 95%: 0.61 to 0.94), and reduces the duration of supportive oxygen in -5.26 (IC95%: -9.94 to -0.58) hours.

Keywords: Acute Disease; Airway Obstruction; Bronchiolitis, Viral; Bronchodilator Agents; Length of Stay; Nebulizers and Vaporizers; Randomized Controlled Trials; Saline Solution, Hypertonic; Severity of Illness Index

Tabla de Contenidos

Resumen	4
Abstract	5
1. Introducción	8
2. Justificación	10
3. Objetivos	12
4. Planteamiento del problema	13
5. Hipótesis	15
6. Antecedentes	16
7. Marco metodológico	23
7.1 Diseño de la Investigación	23
7.2 Criterios de Selección Para los Estudios	23
7.2.1 Tipos de Estudios	23
7.2.2 Tipos de Participantes	23
7.2.3 Tipos de Intervención	23
7.3 Desenlaces	23
7.4 Métodos de Búsqueda	24
7.5 Recolección de Datos	25
7.6 Evaluación de la Calidad Metodológica	25
7.7 Extracción de Datos	25

	7	
7.8	Análisis de los Datos	26
8.	Resultados	28
8.1.	Resultados de la Búsqueda	28
8.2.	Estudios Incluidos	28
8.3	Participantes	30
8.4	Intervenciones	32
8.5	Desenlaces por estudio	33
8.6	Estudios Excluidos	37
8.7	Esperando clasificación	37
8.8	Riesgo de sesgo.	37
8.9	Efectos de las Intervenciones	40
9.	Discusión	57
10.	Conclusiones	59
11.	Bibliografía	60
	Apéndices	79

1. Introducción

La bronquiolitis es una enfermedad vírica aguda caracterizada por la inflamación localizada en vías respiratorias de pequeño calibre del tracto respiratorio inferior. La población más afectada son los niños menores de 2 años de edad. Su principal agente etiológico es el virus sincitial respiratorio (VSR), seguido de los rinovirus, metapneumovirus, virus de la influenza y parainfluenza. La bronquiolitis es la principal causa de hospitalizaciones en menores de un año y su tratamiento está orientado a los cuidados de soporte, como son el apoyo con oxígeno, hidratación y alimentación.

Existen procedimientos coadyuvantes que buscan mejorar la eliminación de secreciones de las vías respiratorias, uno de ellos es la utilización de solución salina hipertónica nebulizada. La composición y administración de la solución salina hipertónica permiten disminuir la viscosidad del moco y mejorar la función ciliar; lo que facilita la eliminación del moco atrapado en los bronquiolos, disminuyendo así la dificultad respiratoria (Zhang et al., 2017). Como consecuencia de estos efectos puede llegar a reducir la tasa de hospitalizaciones, los días de estancia hospitalaria y el score de severidad; no obstante, su efecto es cuestionable.

Por medio de una revisión sistemática, se realizó una búsqueda de la literatura científica en las principales plataformas bibliográficas como Cochrane, PubMed, OVID y Lilacs sobre el efecto de la solución salina hipertónica en la bronquiolitis en lactantes. Mediante la combinación de términos Mesh previamente establecidos, sin limitación de lenguaje o edad, se seleccionaron estudios clínicos aleatorizados, los cuales fueron filtrados por medio de criterios de inclusión previamente establecidos.

El objetivo de esta investigación es esclarecer si la solución salina hipertónica nebulizada, utilizada como coadyuvante en el tratamiento, reduce la tasa de hospitalización, los días de estancia hospitalaria y mejora la sintomatología respiratoria, en comparación con otros coadyuvantes o el manejo sintomático.

2. Justificación

La bronquiolitis aguda, es una enfermedad prevalente en la infancia. Su incidencia global es de 34% (Schroeder & Mansbach, 2014); sin embargo, la carga de la enfermedad va más allá de la frecuencia en la que se presenta. Según el Global Burden of Disease (GBD) en 2019 en Ecuador las infecciones respiratorias del tracto inferior, en niños menores de 5 años, tuvo una incidencia de 1.4%; de las cuales el 11.9% terminaron en muerte, y se posiciona como la tercera principal causa de años perdidos por discapacidad (DALYS con un 10.78% (University of Washington, 2019).

La situación socioeconómica familiar es un factor importante que condiciona el curso de la enfermedad, como lo indica el estudio realizado por Slain et al., 2018 en infantes con bronquiolitis pertenecientes a comunidades pobres de USA. Un ingreso bajo el umbral de pobreza federal (FPT) aumenta el riesgo de peores desenlaces de la enfermedad, mayor estancia en unidades de cuidado intensivo pediátrico (UCIP), mayor estancia hospitalaria y en consecuencia mayor costo hospitalario. Cerca del 19% de esta cohorte requirió ventilación mecánica invasiva y un 48% cánula nasal de alto flujo, presentando además un 10% de readmisión.

La carga de la enfermedad a nivel del sistema de salud depende de la necesidad de hospitalización, los días de hospitalización y las complicaciones que se desarrollen como consecuencia de la enfermedad. En promedio la hospitalización por episodio de bronquiolitis aguda en USA en niños menores de 5 años es de aproximadamente 4584 USD, mientras que en Europa oscila entre 466 a 2134€ (Díez-Domingo et al., 2014). Puntualmente en Francia, el costo en la perspectiva del sistema de salud es de 1205 € por paciente hospitalizado, en contraste, aquellos pacientes ambulatorios con un coste menor de 240 € (Butel et al., 2021).

En cuanto al sistema de salud latinoamericano, estudios de costos de la enfermedad, reflejan cifras similares, el valor de hospitalización fluctúa entre 518-1305 USD según el nivel de

hospitalización ya sea en cuidados mínimos o cuidados intermedios, respectivamente; además, asciende hasta 2749 USD en caso de requerir UCIP (Rodríguez-Martínez et al., 2020).

España se reporta que el 51.7% de episodios de bronquiolitis aguda en menores de 2 años son atendidos en sala de emergencia, la hospitalización depende de su edad gestacional (EG) al nacimiento; es más común en pretérminos o con antecedentes de malformaciones cardíacas, con una frecuencia de 37-38 por cada 1000 niños, comparada con niños a término, 23.5-29.5 por cada 1000 niños. La necesidad de traslado a UCIP varía, en España el 1.5 % son trasladados a UCIP en comparación con el 17.5% reportado en USA (Díez-Domínguez et al., 2014).

Por lo anteriormente mencionado, es importante identificar nuevas intervenciones efectivas y costo-efectivas que reduzcan la morbilidad y el costo, que beneficia al ya sobrecargado sistema de salud pública; y que mejoren la calidad de vida del paciente, en términos de reducción de años vividos con discapacidad.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Evaluar el efecto de la nebulización con solución salina hipertónica ($\geq 3\%$) en niños menores de 24 meses con bronquiolitis aguda.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar la eficacia de la nebulización con solución salina hipertónica ($\geq 3\%$) en la reducción de los días de estancia hospitalaria.
- Determinar la influencia de la nebulización con solución salina hipertónica ($\geq 3\%$) en la tasa de hospitalización en niños menores de 2 años con bronquiolitis aguda que llegan a la sala de emergencia.
- Comparar el efecto de la nebulización con solución salina hipertónica ($\geq 3\%$) versus otras intervenciones en el tiempo de resolución de los síntomas en bronquiolitis aguda.
- Identificar las reacciones adversas de la nebulización con solución salina hipertónica ($\geq 3\%$) en niños menores de 2 años con bronquiolitis aguda.

4. Planteamiento del problema

La bronquiolitis es una enfermedad inflamatoria aguda de origen viral. En la literatura la bronquiolitis es descrita como el primer episodio de sibilancias en un niño menor de 2 años de edad (Bennett John E. et al., 2016), que se acompaña de fiebre, taquipnea y rinorrea. Su principal agente etiológico es el Virus Sincitial Respiratorio (VSR), a este se le atribuye cerca de 33 millones de infecciones en vía respiratoria baja en el 2019 (Y. Li et al., 2022), con 3.4 millones de hospitalizaciones a nivel global (Díez-Domingo et al., 2014). Otros agentes etiológicos de menor predominio son el metapneumovirus humano, rinovirus, y virus de la influenza y parainfluenza.

La prevalencia mundial de bronquiolitis aguda es de 33% en los niños menores de 2 años, de los cuales 14.9 de cada 1000 niños son hospitalizados (Friedman et al., 2014; Hasegawa et al., 2013). En Ecuador su prevalencia aumenta a casi el 91.4%, con predominio en el género masculino en un 62% (Paca T. Marilu Rocío & Paca P. Luis Olmedo, 2019). El 47% de niños con este diagnóstico es hospitalizado, y cuyo principal agente etiológico en menores de 12 meses fue el VSR (Contreras P. Huascar Gabriel & Donoso L. Luis Stalin, 2012).

El diagnóstico de bronquiolitis aguda es principalmente clínico y en países con variedad de estaciones, con apoyo epidemiológico, siendo el mayor pico en los meses invernales, a excepción del rinovirus (Hasegawa et al., 2019). Las características clínicas como tos persistente, fiebre, taquipnea o signos de esfuerzo respiratorio (retracciones intercostales y/o aleteo nasal) en un niño menor de 2 años como primer episodio, orienta al clínico a un diagnóstico de bronquiolitis aguda. No se recomienda el apoyo diagnóstico con métodos de laboratorio como hemograma, cultivo, o de imagen como radiografía de tórax. Las pruebas diagnósticas para identificar el agente etiológico se usan únicamente si se tiene disponibilidad, a través del lavado nasofaríngeo (O'Brien et al., 2019).

El tratamiento varía según la gravedad del cuadro. La literatura científica indica que el enfoque es en el manejo sintomático de la enfermedad, basada en la dupla de hidratación y oxigenación en caso de ser necesario. La literatura menciona que existen numerosos fármacos como alternativas de tratamiento que buscan reducir el tiempo de hospitalización (O'Brien et al., 2019; Silver & Nazif, 2019). Sin embargo, estos medicamentos no se recomiendan de forma rutinaria por la evidencia controversial de su beneficio, algunos de ellos son los agonistas B-adrenérgicos, hasta el 64.7% de pacientes son tratados con inhalaciones de este medicamento; los corticoides, que se administran en su mayoría por vía oral en un 16.8% de casos; la antibioticoterapia, su administración profiláctica depende de la edad, comorbilidades y sospecha de coinfección bacteriana; sin embargo, cerca de 13.6% de pacientes admitidos se les administra antibióticos (Díez-Domingo et al., 2014).

La nebulización con solución salina hipertónica ($\geq 3\%$) ha demostrado su efectividad en otro tipo de enfermedades respiratorias como asma o fibrosis quística. Su objetivo es absorber agua de la mucosa y submucosa, y mejorar la función de los cilios, de esta manera, dada la fisiopatología inflamatoria de esta enfermedad, su aplicación es en teoría beneficiosa (Zhang et al., 2017a). A lo largo de los años se ha tratado de introducir esta práctica como rutinaria, y en los últimos años se han realizado numerosos estudios de costo-efectividad que afirman que la nebulización con solución salina hipertónica al 3% reduce el tiempo y costo de hospitalización (Buendía & Acuña-Cordero, 2020); aun así, su efecto se mantiene controversial.

Por estas razones, la realización de una revisión sistemática de la literatura puede estimar el efecto de esta intervención y su potencial beneficio en el tratamiento de la bronquiolitis aguda.

5. Hipótesis

5.1 Hipótesis nula

La nebulización con solución salina hipertónica ($\geq 3\%$) no reduce la tasa de hospitalización, el tiempo de estancia hospitalaria, ni la severidad clínica, en niños menores de 2 años con bronquiolitis.

5.2 Hipótesis alternativa

La nebulización con solución salina hipertónica ($\geq 3\%$) reduce la tasa de hospitalización, el tiempo de estancia hospitalaria y la severidad clínica, en niños menores de 2 años con bronquiolitis.

6. Antecedentes

La bronquiolitis es un síndrome clínico viral agudo que afecta principalmente a la vía aérea de pequeño calibre, en especial a los bronquiolos. La edad predominante de aparición es en niños menores de 2 años con un pico entre los 6 meses y 1 año de edad. Este síndrome se caracteriza por presentar sintomatología de vía respiratoria superior como rinorrea, y a su vez se acompaña de signos característicos de inflamación del tracto respiratorio inferior como sibilancias o estertores (Bennett John E. et al., 2016; MD Kliegman et al., 2020; Meissner, 2016). Por otro lado, también se describe fenotipos de este síndrome, que determinan el curso y gravedad de la enfermedad; en el grupo A se engloba a aquellos portadores de rinovirus, sibilante, historia previa de sibilancias y eczema, el grupo B portador del VSR, sibilante sin historial previo; el grupo C, aquellos pacientes más graves que requieren UCI y son portadores del VSR; finalmente el grupo D, no sibilantes, estancia hospitalaria más corta y cuadro clínico leve (Jartti et al., 2019). El origen de esta subclasificación se basa en que la gravedad de la enfermedad y su presentación clínica dependerá de su mecanismo fisiopatológico, diferente para cada individuo, tal como lo describe el artículo de Dumas y colaboradores (Dumas et al., 2016) donde se describen al menos 3 subtipos de curso clínico, similares a los descritos previamente como fenotipos.

La bronquiolitis afecta a cerca de 33% de los lactantes, su patrón de contagio es estacional, en especial en invierno y otoño, mientras que, en climas tropicales sin variedad de estaciones se asocia usualmente a la temporada fluvial (Florin et al., 2017; Schroeder & Mansbach, 2014; Silver & Nazif, 2019). Factores como tener un hermano mayor de edad escolar, exposición a contaminantes ambientales, anomalías congénitas de la vía aérea, enfermedad cardiopulmonar e inmunodeficiencia; predisponen a los infantes al contagio, otros antecedentes como

prematuridad, menor de 12 semanas, o enfermedad cardíaca congénita se asocia con mayor severidad del cuadro clínico (Friedman et al., 2014; Schroeder & Mansbach, 2014b).

Su principal agente etiológico es el virus sincitial respiratorio (VSR) en un 62% de los casos, un virus RNA de la familia paramyxoviridae. Hasta un 85% de lactantes menores de 12 meses son hospitalizados por complicaciones secundarias a este virus. Otros agentes etiológicos relacionados son los rinovirus, virus de la influenza y parainfluenza tipo 3, adenovirus, metapneumovirus; usualmente a este último se relaciona con coinfección, que puede darse en 10-30% de los infantes hospitalizados (Bennett John E. et al., 2016).

El mecanismo de contagio generalmente es por medio del cuidador, en especial VRS cuya puerta de entrada es la mucosa nasal, e ingresa ya sea por inoculación directa con secreciones o gotitas contaminadas. En un período de incubación aproximado de 4-6 días, el virus es capaz de replicarse y activar la respuesta inmune local dentro del epitelio nasal, caracterizado por la infiltración de linfocitos, linfocitos *natural killers* y granulocitos. La respuesta inflamatoria clínicamente se traduce en un aumento en la producción de moco (rinorrea) y edema de la mucosa, generando congestión nasal. La respuesta inmune local lleva a la necrosis del epitelio nasofaríngeo, en consecuencia, ocurre la descamación de estas células necróticas con partículas virales. Estas partículas pueden ser aspiradas hacia el tracto respiratorio inferior, en concreto los bronquiolos; y generan la misma respuesta inflamatoria que por consiguiente resulta en edema, aumento de la producción de moco y necrosis de la mucosa bronquial. Los bronquiolos al ser vías de pequeño calibre son parcialmente obstruidos, lo que clínicamente se refleja como sibilancias, aumento del trabajo respiratorio (taquipnea, retracciones intercostales o aleteo nasal), y tos; en ocasiones cuando son totalmente obstruidas puede llegar a generar atelectasias o hiperinsuflación pulmonar (Silver & Nazif, 2019).

Si bien la puerta de entrada para la variedad de agentes etiológicos es la misma, los mecanismos fisiopatológicos difieren y por tanto la severidad del cuadro también, puntualmente la respuesta del individuo frente a VSR (virus sincitial respiratorio) o RV (rinovirus), condiciona el desarrollo de un cuadro grave, en infantes más jóvenes, o un cuadro clínico leve.

La respuesta del lactante depende en su mayoría del sistema inmune innato, todavía inmaduro, y los anticuerpos maternos; por un lado, tenemos al VSR que desencadena una respuesta al ser reconocido por TLR's, beneficiándose de su inmadurez y un estado antiinflamatorio establecido desde el nacimiento por medio de IL-10 y TGF- β , estimula la producción de IL-17 que a su vez estimula la producción de LT-Th17, su inmadurez le permite hacer frente al virus de forma ineficaz, lo que clínicamente se traduce como mayor producción de moco, que condiciona una mayor severidad (Mukherjee et al., 2011). Por otro lado, RV se caracteriza por la activación de citoquinas proinflamatorias IL-5 e IL-13 que condicionan la formación de LT-Th2, la cual se presenta con un cuadro clínico leve, edema, producción de moco, broncoespasmo que se traduce en sibilancias (Jartti et al., 2019).

En cuanto al diagnóstico, la evaluación clínica y el examen físico son fundamentales para su identificación. La clínica común es rinorrea, fiebre y tos que comienza 2-4 días antes del episodio agudo de bronquiolitis, además los cuidadores pueden notar que existe signos de esfuerzo respiratorio como aleteo nasal o sibilancias. Las guías de práctica clínica actuales no recomiendan el uso de exámenes de laboratorio adicionales ya que los hallazgos no suelen ser concordantes entre pacientes con el proceso viral; o en su defecto radiografías de tórax que confirmen el diagnóstico. Sin embargo, existen signos de hiperinsuflación que es posible detectar a nivel pulmonar en una placa radiográfica como son: aplanamiento de costillas, aumento de espacio intercostales; otros signos como infiltrado en parches, y atelectasia (Florin et al., 2017; O'Brien et

al., 2019; Tapiainen et al., 2016). Actualmente no existen escalas de severidad aprobadas, como apoyo en la toma de decisiones en cuanto a ingreso hospitalario, la evidencia orienta al clínico a decidir la conducta basado en la sintomatología de gravedad, por ejemplo, saturación $<92\%$, incapacidad de alimentarse o retracciones severas, letargia o signos de insuficiencia respiratoria. (Ghazaly & Nadel, 2018). Sin embargo, para estadificación de su gravedad, dentro de los ensayos clínicos controlados, existen dos que se repiten en particular, la escala de Wang y la escala RDAI (Respiratory Distress Assessment Instrument)

La escala de Wang, descrita por primera vez en 1992, mide la severidad del cuadro evaluando 4 parámetros importantes, como son: frecuencia respiratoria, grado de sibilancias, esfuerzo respiratorio (retracciones), y condición general, los valores asignados van de 0-3 (E. E. Wang et al., 1992). Si bien es uno de los instrumentos más usados para evaluar la severidad del cuadro clínico su validez no es reconocida al tener poca fiabilidad, como lo indica la revisión sistemática de Rodriguez-Martinez et al., 2018 donde se describe una correlación pobre o negativa entre el score dado y signos vitales, no medidos dentro del score, como son la saturación de oxígeno. Tiene un valor predictivo positivo (VPP) de 85.7%, y un valor predictivo negativo (VPN) de 48.15%, por otro lado, con una puntuación >4 , tiene una sensibilidad de 56.3% de predecir un cuadro respiratorio severo y un 85.25% de predecir un cuadro leve si el score es menor a 4 (Shinta Devi et al., 2019).

La escala de RDAI, Respiratory Distress Assessment Instrument por sus siglas en inglés, detallada en 1987, consta de 2 ítems con subgrupos, dentro de los que se describen: sibilancias (inspiración, espiración y localización) y retracciones (supraclaviculares, intercostales y subcostales) el puntaje va de 0-4 en cada categoría con un máximo puntaje total alcanzable de 14 (Lowell et al., 1987). En cuanto a validez y fiabilidad, esta escala tiene un bajo rendimiento para

estadificar la severidad del cuadro clínico, puesto que no representa todos los componentes que comprende el espectro clínico de dificultad respiratoria (Fernandes et al., 2015).

El cuidado, ya sea en sala de emergencia u hospitalización, incluye la monitorización de pulsioximetría, y su frecuencia se decidirá en función de la gravedad clínica del paciente; es decir si el paciente presenta cianosis o apnea necesitará una monitorización continua, caso contrario la monitorización intermitente es la adecuada (Schondelmeyer et al., 2020). De no existir criterios de severidad como apnea, hipoxemia, insuficiencia respiratoria, o esfuerzo respiratorio persistente, el manejo se enfocará en la hidratación, una adecuada oxigenación con oxígeno suplementario de ser necesario para mantener una saturación superior al 90%; y mantener una vía aérea permeable con drenaje de secreciones de forma superficial de ser necesaria (Cavaye et al., 2019; O'Brien et al., 2019; Silver & Nazif, 2019).

En los casos severos de bronquiolitis aguda, la hidratación y soporte de oxígeno se mantienen, y se establece el manejo hospitalario de estos cuidados de soporte. Los tratamientos adicionales como broncodilatadores, corticoides, terapia respiratoria, inhibidores de leucotrieno, antibioticoterapia, nebulización con solución hipertónica, no se recomiendan de rutina (Elliott et al., 2021; Zhang et al., 2017a).

La progresión de la enfermedad varía ya que generalmente es una enfermedad autolimitada, el cuadro clínico mejora en 3-5 días, pero los síntomas pueden mantenerse hasta 2 semanas. Las principales complicaciones de esta enfermedad son la insuficiencia respiratoria, la deshidratación; la neumonía por aspiración y apnea (Bennett John E. et al., 2016; MD Kliegman et al., 2020).

A lo largo de los años la nebulización con solución salina hipertónica ha resultado provechosa para diversas enfermedades respiratorias con características inflamatorias. Esto se debe principalmente a su mecanismo de acción, que consiste en romper los enlaces iónicos del

moco que reduce su viscosidad y elasticidad. Además, debido a su osmolaridad aumenta el flujo de agua a las capas de moco lo que facilita la expectoración; y finalmente, estimula la liberación de prostaglandina E2 que mejora la función de los cilios. Estos mecanismos resultan en reducción del edema de mucosa/submucosa; en consecuencia, mejoraría los síntomas del paciente (Assouline et al., 1977; Robinson et al., 1997).

En estudios in vitro se puede observar nuevas propiedades que son atribuidas a esta solución, por ejemplo, concentraciones de solución salina hipertónica son capaces de reducir la respuesta inflamatoria apoptótica generada por las NET (*Neutrophil Extracellular Trap*), por medio de la deshidratación celular producida por la elevada osmolaridad de la sustancia, que a su vez retrasa la activación de la cascada inflamatoria liderada por ROS. (Nadesalingam et al., 2018) Por otro lado en un cultivo de células bronquiales, que fue expuesto a nebulizaciones con solución salina hipertónica, se encontró que la respuesta del epitelio bronquial, favorecer la salida de líquido extracelular hacia la capa superficial del epitelio, era menor con la segunda o tercera nebulización, esto podía variar dependiendo la concentración de moco, a mayor concentración de moco mejor sería la respuesta frente a varios ciclos de nebulizaciones; mientras que, con nebulizaciones alternantes de solución salina hipertónica y solución salina hipotónica, la respuesta a la siguiente ronda de nebulización era similar a la primera (Goralski et al., 2018).

Las reacciones del epitelio bronquial, ante la administración de solución salina, no siempre son positivas; por ejemplo, en el estudio de Sposito y colaboradores (Sposito et al., 2022) se encontró que la interacción llega a generar respuestas proinflamatorias desencadenadas por los macrófagos locales. Clínicamente se ha descrito diversos signos y síntomas clínicos asociados a la nebulización con solución salina hipertónica, de carácter leve; por ejemplo, en revisiones pasadas se detalla vómito, diarrea, broncoespasmo, agitación y llanto vigoroso (Zhang et al.,

2017a); se corroboran los hallazgos en ensayos clínicos además de agregar algunos como bradicardia, desaturación, tos persistente y aumento de la frecuencia respiratoria, mismo que se resuelven dentro de 24 horas (Everard et al., 2014b).

Por estas razones, desde hace ya varios años se propone su uso rutinario en el manejo de bronquiolitis aguda; sin embargo, a pesar de todos los ensayos clínicos realizados su efecto no se esclarece del todo (Silver & Nazif, 2019). Por ejemplo, en la última revisión sistemática realizada en 2017, se concluye que, en efecto, reduce los días de hospitalización e incluso la necesidad de hospitalización en el caso de ser aplicada en la sala de emergencia; pero, se puntualiza que la calidad de la evidencia obtenida no es la ideal (Zhang et al., 2017a).

7. Marco metodológico

7.1 Diseño de la Investigación:

Se realizó una Revisión Sistemática (RS) de la literatura científica con el objetivo de determinar el efecto de la intervención por medio de un análisis agrupado de los resultados; o en caso de no poder agruparlos un análisis cualitativo descriptivo de los mismos.

7.2 Criterios de Selección Para los Estudios.

7.2.1 Tipos de Estudios:

Se incluyó ensayos clínicos controlados, con asignación aleatoria y cuasi-aleatoria.

7.2.2 Tipos de Participantes:

Se incluyeron los estudios en lactantes hasta los 24 meses de edad con bronquiolitis aguda. Se define como bronquiolitis aguda al primer episodio de sibilancias asociada a evidencia clínica de una infección viral (tos, coriza o fiebre); en pacientes hospitalizados y ambulatorios. No se consideró como un criterio de selección la etiología viral del cuadro.

7.2.3 Tipos de Intervención:

- Solución salina hipertónica ($\geq 3\%$) nebulizada con broncodilatador versus nebulización salina al 0.9%.
- Solución salina hipertónica ($\geq 3\%$) nebulizada con broncodilatador versus no intervención.
- Solución salina hipertónica ($\geq 3\%$) nebulizada con broncodilatador versus placebo versus el mismo broncodilatador.

7.3 Desenlaces:

7.3.1 Primarios.

- Tasa de hospitalización en pacientes ambulatorios

- Duración de la estancia hospitalaria o el tiempo de hospitalización hasta el día del alta, en los pacientes hospitalizados.

7.3.2 Secundarios.

- Scores de severidad clínica
- Tasa de readmisión hospitalaria
- Oximetría
- Frecuencia respiratoria
- Frecuencia cardíaca
- Tiempo de resolución de los síntomas.
- Tiempo de requerimiento de oxígeno suplementario
- Resultado en pruebas de función pulmonar.
- Hallazgos radiológicos
- Eventos adversos (taquicardia, hipertensión, palidez, tremor, náusea, vómito, retención urinaria).

7.4 Métodos de Búsqueda.

La búsqueda se realizó en las plataformas de Cochrane Library, Medline, Lilacs y Ovid. Los siguientes términos se combinaron y se adaptaron para la búsqueda de artículos en las diferentes plataformas.

- Bronchiolitis/bronquiolitis
- Respiratory Syncytial Viruses/ Respiratory Syncytial Virus Infections/Infecciones por Virus Sincitial respiratorio. /RSV

- Parainfluenza Virus 1 human/Parainfluenza Virus 2 human/Parainfluenza Virus 3 human/
Virus de la Parainfluenza/ Adenoviridae infections/ Influenza, Human/ Adenovirus/
Metapneumovirus/ MPV
- Saline Solution, Hypertonic/ hypertonic saline /sodium Chloride/ Saline/ Solución salina
hipertónica
- Nebulizer and vaporizers/ Nebulizadores o Vaporizadores/ Administration, inhalation/
aerosol

No existió restricción de lenguaje, año de publicación o estado de publicación para la búsqueda de los artículos. Además, se usó de referencia otras revisiones sistemáticas y metaanálisis para buscar dentro de su bibliografía por estudios adicionales que no hubieran sido identificados.

7.5 Recolección de Datos:

Se evaluó los títulos y resúmenes de todos los estudios recolectados en la búsqueda, para excluir los artículos que no cumplan con los criterios previamente establecidos. Aquellos artículos que cumplieron con los criterios de inclusión, o la información en el título y resumen no fueron suficientes para descartarlos, fueron recuperados a texto completo, para continuar con la pesquisa de los estudios. Los detalles para la exclusión de los estudios fueron especificados.

7.6 Evaluación de la Calidad Metodológica.

La calidad metodológica de los artículos fue evaluada por medio del puntaje de gradación de Cochrane para riesgo de sesgo, que evalúa la calidad de la aleatorización, enmascaramiento, descripción de los resultados, información no descrita y pacientes excluidos.

7.7 Extracción de Datos:

Los detalles de los ensayos clínicos fueron extraídos por dos revisores por medio de una forma estandarizada, y revisados nuevamente por un tercero en caso de existir controversia. Cada estudio fue descrito en relación con:

1. Características del estudio: estado de publicación, año, lugar de publicación y extracción de los datos.
2. Métodos: método de aleatorización, enmascaramiento de participantes, evaluación del resultado, exclusión de los participantes, seguimiento y pérdida de participantes.
3. Participantes: tamaño muestral, edad, género, criterios de inclusión y exclusión.
4. Intervención: concentración de salina, volumen de salina, intervalo de administración, duración del tratamiento y otras intervenciones.
5. Resultados: desenlaces planteados en esta revisión.

7.8 Análisis de los Datos:

Se basó en la intención a tratar, con la ayuda de manual de Cochrane para la elaboración de lineamientos y un plan de evaluación de la heterogeneidad de los resultados. Los datos que fueron comparables y de calidad suficiente fueron agrupados, se calculó el Riesgo Relativo (RR) u Odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza; así como el número necesario a tratar o el número necesario de pacientes a tratar para encontrar un efecto adverso, con la agrupación de RR u OR ya calculados.

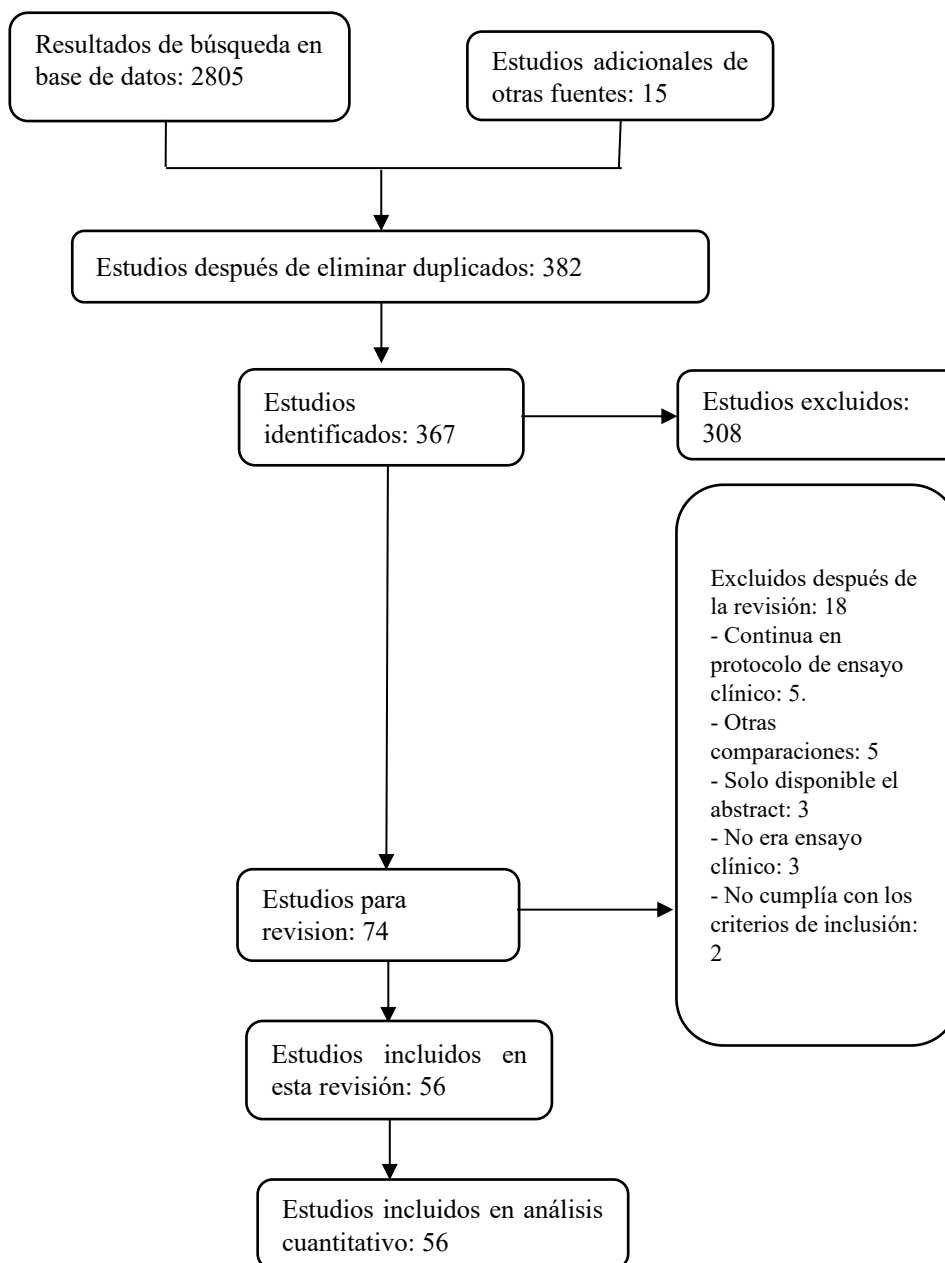
En cuanto a los scores se evaluó y estandarizó sus resultados con la diferencia de medias estandarizada con su intervalo de confianza al 95% de ser posible. El modelo de efectos fijos y efectos aleatorios fue usado para combinar los datos obtenidos según el nivel de heterogeneidad.

Finalmente, por medio de la herramienta Revman5 propuesta por Cochrane se realizaron forest plots con los datos agrupados recolectados, además de funnel plots para examinar cualquier indicación de sesgo de publicación.

8. Resultados

8.1. Resultados de la Búsqueda

Como resultado de la búsqueda realizada en las 4 principales bases de datos, se identificaron un total de 2805 artículos cuyo título se relacionaba con alteración del sistema respiratorio; posterior a lo cual se procedió la eliminación de duplicados, con lo que se obtuvo la cantidad de 367 artículos; de este último grupo se ejecutó el proceso de eliminación según los criterios de inclusión y exclusión planteados por revisión de resúmenes, obteniéndose 59 artículos disponibles para revisión. Cinco artículos contaron únicamente con el protocolo provisto por la base de datos de ensayos clínicos, por lo que estarían en espera de revisión. Finalmente, posterior a la revisión de la información obtenida en línea, se realizó la lista final de artículos incluidos, con un total de 41 artículos, por derivación de otros artículos se añadieron manualmente 15, con un total de 56 (8032 participantes).

Figura A1*Resultados de la búsqueda*

8.2. Estudios Incluidos

De los 56 estudios que fueron incluidos, cincuenta y cuatro son randomizados y dos descritos como cuasi randomizado (Arita Rivera et al., 2021, Yasin et al., 2021). Por otro lado, del total, veinte estudios fueron abiertos o no enmascarados (Ali et al., 2022; Arita Rivera et al., 2021; Elesh et al., 2021; Everard et al., 2014b; Hasan et al., 2022; Hassan Alatwani et al., 2021; Hmar et al., 2021; Hossain et al., 2022; Islam Bhuiyan et al., 2020; Jaquet-Pilloud et al., 2020; Kashif Salman et al., 2018; Morikawa et al., 2018; Moustafa Zayed et al., 2018; NCT01238848, 2010; Pandit et al., 2013; Saleem et al., 2020; Shahid et al., 2022; Sohail Shahzad et al., 2022; Tarequl Islam et al., 2018; Yasin et al., 2021); mientras que, treinta y seis de esos estudios son enmascarados, treinta y cuatro son doble ciego (Abul Khayer et al., 2021; Al-Ansari et al., 2010; Angoulvant et al., 2017; Anil et al., 2010; Bashir et al., 2018; Beal et al., 2019; Flores et al., 2016; Florin et al., 2014; Grewal et al., 2009; Ipek et al., 2011; Iramain et al., 2016; Kanjanapradap et al., 2018; Khanal et al., 2015; Köse et al., 2016; Kumar et al., 2013; Kuzik et al., 2007, 2010; Luo et al., 2010, 2011; Mandelberg et al., 2003; Miraglia del giudice et al., 2012; Nasir et al., 2020; Ojha et al., 2014; Patil & Bellad, 2019; Ratajczyk-Pekrul et al., 2016; Sarrell et al., 2002; B. S. Sharma et al., 2013; S. Sharma et al., 2020; Silver et al., 2015; Singh et al., 2020; Tal et al., 2006; Teunissen et al., 2014; Uysalol et al., 2017; Wu et al., 2014), 1 enmascaramiento único ((Nikhileshwar et al., 2022) y uno con triple enmascaramiento (Reisi et al., 2018). Cuarenta y nueve estudios tienen como diseño de comparación por grupos paralelos; mientras que, siete proponen la comparación entre múltiples intervenciones (Reisi et al., 2018; Moustafa Zayed et al., 2018; Uysalol et al., 2017; Anil et al., 2010; Ipek et al., 2011; Köse et al., 2016; Teunissen et al., 2014).

Nueve publicaciones se realizaron en múltiples centros, dos hospitales terciarios y tres hospitales generales en Tokio, Japón (Morikawa et al., 2018); un hospital terciario Lausanne Children's Hospital y un centro de cuidado secundario en Sion, Suiza (Jaquet-Pilloud et al., 2020); veinticuatro salas de emergencia en Francia (Angoulvant et al., 2017); diez centros pediátricos en Reino Unido (Everard et al., 2014b); tres hospitales regionales de tercer nivel, dos en Canadá y uno en Emiratos Árabes (Kuzik et al., 2007); once hospitales generales y uno de tercer nivel en Países bajos (Teunissen et al., 2014); dos hospitales de tercer nivel de USA (Wu et al., 2014); cuatro hospitales generales en Canadá (Kuzik et al., 2010) y tres hospitales generales en Paraguay (Iramain et al., 2016).

Ocho estudios fueron realizados en la India (Bashir et al., 2018; Hmar et al., 2021; Nikhileshwar et al., 2022; Sharma et al., 2020; Patil & Bellad, 2019; Singh et al., 2020; Kumar et al., 2013; Pandit et al., 2013); cinco en Bangladesh (Abul Khayer et al., 2021; Hasan et al., 2022; Hossain et al., 2022; Islam Bhuiyan et al., 2020; Tarequl Islam et al., 2018); Cinco en Pakistán, tres en diferentes centros de Multan (Kashif Salman et al., 2018; Saleem et al., 2020; Shahid et al., 2022), dos en Lahore (Ali et al., 2022; Sohail Shahzad et al., 2022) hospitales diferentes; tres en Canadá (Grewal et al., 2009; Kuzik et al., 2007, 2010), en donde uno también recogió datos en Emiratos Árabes (Kuzik et al., 2007); los treinta y cinco restantes: en Argentina (NCT01238848, 2010); China (Luo et al., 2010, 2011); Egipto (Elesh et al., 2021; Moustafa Zayed et al., 2018); Francia (Angoulvant et al., 2017; Beal et al., 2019); Honduras (Arita Rivera et al., 2021); Iraq (Hassan Alatwani et al., 2021); Irán (Reisi et al., 2018); Israel (Mandelberg et al., 2003; Sarrell et al., 2002; Tal et al., 2006); Irlanda (Yasin et al., 2021); Italia (Miraglia del giudice et al., 2012); Japón (Morikawa et al., 2018); Malasia (Nasir et al., 2020); Nepal (Khanal et al., 2015; Ojha et al., 2014); Países Bajos (Teunissen et al., 2014); Paraguay (Iramain et al., 2016); Polonia

(Ratajczyk-Pekrul et al., 2016); Portugal (Flores et al., 2016); Qatar (Al-Ansari et al., 2010); Rajastán (Sharma et al., 2013); Reino Unido (Everard et al., 2014a); Suiza (Jaquet-Pilloud et al., 2020); Tailandia (Kanjapradap et al., 2018); Turquía (Anil et al., 2010; Ipek et al., 2011; Köse et al., 2016; Uysalol et al., 2017) y USA (Florin et al., 2014; Silver et al., 2015; Wu et al., 2014).

8.3 Participantes

Un artículo reclutó pacientes ambulatorios, quienes recibieron su tratamiento en casa y acudían diariamente al centro hospitalario para su evaluación (Sarrell et al., 2002), con un total de 70 pacientes. Catorce artículos reclutaron pacientes en sala de emergencia, con evaluación en las primeras 24 horas (Al-Ansari et al., 2010; Anil et al., 2010; Florin et al., 2014; Grewal et al., 2009; Ipek et al., 2011; Jaquet-Pilloud et al., 2020; Kashif Salman et al., 2018; Kuzik et al., 2010; Moustafa Zayed et al., 2018; Patil & Bellad, 2019; Shahid et al., 2022; Uysalol et al., 2017; Wu et al., 2014; Yasin et al., 2021) con un total de 2133 lactantes. Dos artículos analizaron información de pacientes localizados tanto en emergencia como en hospitalización (Angoulvant et al., 2017; Khanal et al., 2015) con un total de 877 pacientes. Los treinta y nueve artículos restantes incluyeron y evaluaron pacientes durante su hospitalización con un total de 4952 pacientes.

Un solo estudio incluyó a niños hasta 5 años, con análisis por subgrupos (Kanjapradap et al., 2018). Cinco artículos incluyeron niños con episodios de sibilancias previas (Arita Rivera et al., 2021; Beal et al., 2019; Kanjanapradap et al., 2018; Kuzik et al., 2010; Silver et al., 2015). La edad promedio de los participantes según la media va de un rango entre 3 hasta 24 meses. Un estudio incluyó dos variantes de diagnóstico clínico, uno de bronquiolitis y uno como infección respiratoria baja (Nikhileshwar et al., 2022), con análisis en subgrupo solo para bronquiolitis.

Diagnóstico clínico de bronquiolitis se definió en cuarenta y dos artículos con excepción de catorce publicaciones (Ali et al., 2022; Hmar et al., 2021; Islam Bhuiyan et al., 2020;

Kanjanapradap et al., 2018; Luo et al., 2010; Mandelberg et al., 2003; Miraglia del giudice et al., 2012; Morikawa et al., 2018; Moustafa Zayed et al., 2018; NCT01238848, 2010; Patil & Bellad, 2019; Sarrell et al., 2002; S. Sharma et al., 2020; Tal et al., 2006).

La investigación etiológica del cuadro clínico se realizó en veinte artículos (Al-Ansari et al., 2010; Angoulvant et al., 2017; Everard et al., 2014b; Flores et al., 2016; Grewal et al., 2009; Iramain et al., 2016; Kanjanapradap et al., 2018; Kuzik et al., 2007, 2010; Luo et al., 2010, 2011; Mandelberg et al., 2003; Miraglia del giudice et al., 2012; Morikawa et al., 2018; Ratajczyk-Pekrul et al., 2016; Sarrell et al., 2002; Silver et al., 2015; Tal et al., 2006; Teunissen et al., 2014; Wu et al., 2014), con mayor frecuencia de VSR con incidencia variable desde 39-88%.

Bronquiolitis con criterios de severidad o que requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos se incluyó en tres artículos (Patil & Bellad, 2019; Teunissen et al., 2014; Wu et al., 2014).

8.4 Intervenciones

En la totalidad de los artículos recolectados se utilizó solución salina al 3%, sin embargo, en la muestra universal las intervenciones varían tanto en dosificación como en tiempo de administración, más aún las intervenciones comparativas; aun así se pueden destacar las principales comparaciones; en dieciséis artículos el uso de epinefrina diluida en solución salina al 0.9% (Al-Ansari et al., 2010; Anil et al., 2010; Grewal et al., 2009; Hasan et al., 2022; Iramain et al., 2016; Khanal et al., 2015; Mandelberg et al., 2003; Miraglia del giudice et al., 2012; Moustafa Zayed et al., 2018; Pandit et al., 2013; Patil & Bellad, 2019; Reisi et al., 2018; S. Sharma et al., 2020; Singh et al., 2020; Tal et al., 2006; Uysalol et al., 2017), tres con cuidado de soporte (Everard et al., 2014b; Hassan Alatwani et al., 2021; Jaquet-Pilloud et al., 2020), tres con solución salina al 7% (Köse et al., 2016; Patil & Bellad, 2019; Reisi et al., 2018), en veinte publicaciones se usó

salbutamol diluido en solución salina al 0.9% o individual (Abul Khayer et al., 2021; Ali et al., 2022; Anil et al., 2010; Hmar et al., 2021; Hossain et al., 2022; Ipek et al., 2011; Islam Bhuiyan et al., 2020; Kanjanapradap et al., 2018; Köse et al., 2016; Kumar et al., 2013; Kuzik et al., 2010; Luo et al., 2010; Morikawa et al., 2018; Nasir et al., 2020; NCT01238848, 2010; Ratajczyk-Pekrul et al., 2016; B. S. Sharma et al., 2013; Teunissen et al., 2014; Uysalol et al., 2017; Wu et al., 2014), una solución salina al 6% con salbutamol (Teunissen et al., 2014), dos con solución salina al 5% con epinefrina (Al-Ansari et al., 2010; Reisi et al., 2018), una con terbutalina diluida en solución salina al 0.9% (Sarrell et al., 2002); una publicación con Epinefrina en agua destilada (Yasin et al., 2021); en tres publicaciones se comparó con solución salina hipertónica más epinefrina (Arita Rivera et al., 2021; Moustafa Zayed et al., 2018; Nikhileshwar et al., 2022). El compuesto principal, a parte del foco de investigación, fue la solución salina al 0.9%; ya sea como dilución o como intervención, este último observado en una totalidad de quince de los artículos restantes (Angoulvant et al., 2017; Bashir et al., 2018; Beal et al., 2019; Elesh et al., 2021; Flores et al., 2016; Florin et al., 2014; Kashif Salman et al., 2018; Kuzik et al., 2007; Luo et al., 2011; Ojha et al., 2014; Saleem et al., 2020; Shahid et al., 2022; Silver et al., 2015; Sohail Shahzad et al., 2022; Tarequl Islam et al., 2018).

La mayoría de las publicaciones hicieron uso de nebulizadores de tipo dependiente de flujo de oxígeno con un total de veintidós publicaciones, a rangos variados de flujo de O₂; nebulizadores de tipo jet en siete publicaciones (Angoulvant et al., 2017; Florin et al., 2014; Kanjanapradap et al., 2018; Khanal et al., 2015; Patil & Bellad, 2019; B. S. Sharma et al., 2013; S. Sharma et al., 2020); nebulizador de tipo compresor en otras siete publicaciones (Arita Rivera et al., 2021; Elesh et al., 2021; Hmar et al., 2021; Luo et al., 2010, 2011; Reisi et al., 2018; Tarequl Islam et al., 2018)

y nebulizador de tipo ultrasónico en uno (Tal et al., 2006). En los diecinueve artículos restantes no se especifica el tipo de nebulizador usado.

8.5 Desenlaces por estudio

De los treinta y nueve artículos que analizan pacientes hospitalizados veintiún publicaciones tienen como objetivo primario observar la evolución del score de severidad, de estos, diez especifican si especifican como objetivo primario (Beal et al., 2019; Flores et al., 2016; Hmar et al., 2021; Islam Bhuiyan et al., 2020; Kumar et al., 2013; Mandelberg et al., 2003; Nasir et al., 2020; Nikhileshwar et al., 2022; Singh et al., 2020; Tarequl Islam et al., 2018), mientras que los once restantes no establecen sus objetivos primarios o secundarios (Hasan et al., 2022; Hassan Alatwani et al., 2021; Hossain et al., 2022; Iramain et al., 2016; Köse et al., 2016; Kuzik et al., 2007; Luo et al., 2011; Miraglia del giudice et al., 2012; Ojha et al., 2014; Ratajczyk-Pekrul et al., 2016; Sohail Shahzad et al., 2022); el resto de las dieciocho publicaciones, de este grupo, tiene como objetivo primario evaluar los días de estancia hospitalaria.

La definición de días de estancia hospitalaria, en la mayoría de las cuarentaisiete publicaciones que reportan este objetivo, se toma en cuenta el período desde su ingreso al estudio hasta el alta hospitalaria; sin embargo en veinte estudios el período de hospitalización se contabilizó hasta cumplir los criterios de alta (Bashir et al., 2018; Beal et al., 2019; Elesh et al., 2021; Everard et al., 2014b; Flores et al., 2016; Hmar et al., 2021; Kanjanapradap et al., 2018; Köse et al., 2016; Kumar et al., 2013; Kuzik et al., 2007; Luo et al., 2010; Nikhileshwar et al., 2022; Pandit et al., 2013; Patil & Bellad, 2019; Ratajczyk-Pekrul et al., 2016; Saleem et al., 2020; B. S. Sharma et al., 2013; S. Sharma et al., 2020; Silver et al., 2015; Teunissen et al., 2014) que tiene menor influencia de factores socioeconómicos o políticas hospitalarias; por otro lado, un artículo utiliza como criterio para medición el período desde el ingreso hasta la discontinuación

de la intervención (Nasir et al., 2020); en tres publicaciones reportan tanto el tiempo hasta el alta como el tiempo hasta cumplir los criterios de alta (Everard et al., 2014b; Flores et al., 2016; Kuzik et al., 2007); mientras que en siete publicaciones no se especifica el rango de tiempo cuantificado como días de estancia hospitalaria (Abul Khayer et al., 2021; Ali et al., 2022; Angoulvant et al., 2017; Kashif Salman et al., 2018; Luo et al., 2011; NCT01238848, 2010; Sohail Shahzad et al., 2022).

Para la medición de score de severidad clínica existe un rango de amplio de escalas validadas, sin embargo, en esta investigación en cuatro publicaciones no se utiliza escala de medición (Abul Khayer et al., 2021; Everard et al., 2014b; NCT01238848, 2010; Yasin et al., 2021) puesto que no tiene como objetivo valorar la evolución clínica basada en estos instrumentos. En cinco publicaciones adicionales se utilizan escalas diferentes a las habituales, como son Asthma Clinical severity Score (Kanjnapradap et al., 2018), score clínico de Wood Downes Ferrer (Arita Rivera et al., 2021), Modified Respiratory Assessment Score (Kashif Salman et al., 2018), Respiratory Distress Score (Ojha et al., 2014), Tal (Iramain et al., 2016). Otra de las escalas que se utilizan para dar seguimiento a la evolución clínica de los pacientes es el Respiratory Distress Assessment Instrument (RDAI) o su modificación RACS, usada en un total de 15 artículos, 11 de los cuales midieron y reportaron el cambio en puntajes en función del tiempo (Angoulvant et al., 2017; Florin et al., 2014; Grewal et al., 2009; Hasan et al., 2022; Hossain et al., 2022; Islam Bhuiyan et al., 2020; Kuzik et al., 2010; Nikhileshwar et al., 2022; Pandit et al., 2013; Tarequl Islam et al., 2018; Wu et al., 2014). El resto de los treinta y dos artículos usaron como instrumento de evaluación la escala descrita por Wang en 1992, de los cuales quince evaluaron la recuperación en función de su puntaje (Ali et al., 2022; Bashir et al., 2018; Beal et al., 2019; Flores et al., 2016; Hmar et al., 2021; Köse et al., 2016; Luo et al., 2010, 2011; Mandelberg et al., 2003; Miraglia del

giudice et al., 2012; Morikawa et al., 2018; Nasir et al., 2020; Singh et al., 2020; Sohail Shahzad et al., 2022; Tal et al., 2006) en los pacientes hospitalizados.

En el grupo de los pacientes en emergencia, ambulatorios y emergencia/hospitalización, en el total de las diecisiete publicaciones, el objetivo primario a evaluar era el score de severidad clínica en diez, en cinco artículos se redacta como objetivo secundario, por tanto únicamente quince publicaciones reportan los hallazgos encontrados (Al-Ansari et al., 2010; Angoulvant et al., 2017; Anil et al., 2010; Florin et al., 2014; Grewal et al., 2009; Ipek et al., 2011; Jaquet-Pilloud et al., 2020; Kashif Salman et al., 2018; Khanal et al., 2015; Kuzik et al., 2010; Moustafa Zayed et al., 2018; Patil & Bellad, 2019; Sarrell et al., 2002; Shahid et al., 2022; Wu et al., 2014); uno reportado en pacientes ambulatorios (Sarrell et al., 2002); dos reportados en artículos que analizaron a pacientes de emergencia y hospitalizados. (Angoulvant et al., 2017; Khanal et al., 2015), dos artículos no reportaron score de severidad (Uysalol et al., 2017; Yasin et al., 2021).

Otro de los objetivos principales fue tasa de hospitalización reportada en nueve publicaciones (Angoulvant et al., 2017; Anil et al., 2010; Florin et al., 2014; Grewal et al., 2009; Ipek et al., 2011; Kuzik et al., 2010; Sarrell et al., 2002; Shahid et al., 2022; Wu et al., 2014), mientras que tasa de readmisión en otros nueve artículos (Al-Ansari et al., 2010; Anil et al., 2010; Everard et al., 2014b; Grewal et al., 2009; Jaquet-Pilloud et al., 2020; Khanal et al., 2015; Kuzik et al., 2010; Silver et al., 2015; Uysalol et al., 2017).

Entre los objetivos secundarios también se reporta tiempo de resolución de los síntomas, este fue dividido en dos grupos: Aquellos que reportaron una resolución sintomática rápida en menos de 72 horas en el caso de cinco publicaciones (Elesh et al., 2021; Hasan et al., 2022; Hossain et al., 2022; Islam Bhuiyan et al., 2020; Tarequl Islam et al., 2018); por otro lado, aquellos que reportan un promedio de duración de síntomas en específico, reportado en días por cuatro artículos

(Hmar et al., 2021; Luo et al., 2010, 2011; Patil & Bellad, 2019). El uso de oxígeno suplementario ya sea en proporción de infantes que requirieron de esta intervención, mismo que es reportado en trece artículos (Beal et al., 2019; Elesh et al., 2021; Flores et al., 2016; Hasan et al., 2022; Iramain et al., 2016; Islam Bhuiyan et al., 2020; Morikawa et al., 2018; Ojha et al., 2014; Patil & Bellad, 2019; Ratajczyk-Pekrul et al., 2016; Tarequl Islam et al., 2018; Teunissen et al., 2014; Yasin et al., 2021); la duración media en horas de requerimientos de oxígeno usualmente era reportada acompañada de la proporción antes mencionada, sin embargo, en otros cinco artículos únicamente fue reportado el tiempo promedio de uso (Hossain et al., 2022; Jaquet-Pilloud et al., 2020; NCT01238848, 2010; Reisi et al., 2018; Wu et al., 2014).

Los hallazgos radiológicos se describieron en una publicación (Bashir et al., 2018), mientras que en otros dos artículos adicionales se analizó la evolución comparativa de las placas radiográficas por medio del instrumento de evaluación radiológica descrita por Nasr en 2001 (Mandelberg et al., 2003; Sarrell et al., 2002).

Eventos adversos, o su ausencia, consecuencia de las intervenciones fueron reportadas en todas las publicaciones con excepción de catorce artículos (Abul Khayer et al., 2021; Ali et al., 2022; Hasan et al., 2022; Hassan Alatwani et al., 2021; Ipek et al., 2011; Iramain et al., 2016; Kashif Salman et al., 2018; Kumar et al., 2013; Miraglia del giudice et al., 2012; Moustafa Zayed et al., 2018; NCT01238848, 2010; Reisi et al., 2018; Shahid et al., 2022; Sohail Shahzad et al., 2022).

8.6 Estudios Excluidos

Del total de cincuenta y nueve artículos en lista de revisión, fueron excluidos trece artículos. Las razones de las exclusiones fueron: otras comparaciones en el caso de cinco publicaciones (Sarhan et al., 2019), (Keskin et al., 2018), (Chen et al., 2020), (Cunningham et al.,

2021), (Felipe Villalobos et al., 2021); en tres artículos solo se tenía disponible el resumen, (Mahmoudinezhad Dezfouli et al., 2018), (Saied et al., 2018), (González Bellido et al., 2021); dos publicaciones no eran ensayo clínico y uno era una revisión de la literatura, (Lorente Sánchez et al., 2018), (Huijghebaert et al., 2021), (Shobha Sapkota et al., 2020); finalmente dos artículos no incluyeron niños con comorbilidades y hasta 6 años, (H. Li et al., 2022), (Bari et al., 2018).

8.7 Esperando clasificación

Cinco artículos cuentan solo con el enlace de registro como ensayo clínico no aportan resultados previos a publicación, en espera de clasificación (NCT03880903, NCT03614273, ChiCTR1900023271, IRCT20180119038433N2, IRCT20181006041252N4).

8.8 Riesgo de sesgo.

Figura de resumen de sesgos en la totalidad de estudios. Figura A2, Figura A3, Figura A4.

8.8.1 Randomización

Veinticuatro publicaciones realizaron la asignación de grupos por números al azar generados por computadora; cuatro artículos se ayudaron de una herramienta en línea (Grewal et al., 2009; Kuzik et al., 2010; Mandelberg et al., 2003; Morikawa et al., 2018), mientras que otros seis por aleatorización en bloque (Beal et al., 2019; Jaquet-Pilloud et al., 2020; Kanjanapradap et al., 2018; Nasir et al., 2020; Tarequl Islam et al., 2018; Teunissen et al., 2014); en tres publicaciones se asignó la intervención según el orden de llegada (Arita Rivera et al., 2021; Ipek et al., 2011; Yasin et al., 2021) y en dos más por medio de tabla de números al azar (Hmar et al., 2021; Iramain et al., 2016); en diecisiete artículos no se especifica el método de asignación al azar (Abul Khayer et al., 2021; Elesh et al., 2021; Hasan et al., 2022; Hassan Alatwani et al., 2021; Hossain et al., 2022; Kashif Salman et al., 2018; Luo et al., 2010; Moustafa Zayed et al., 2018; NCT01238848,

2010; Nikhileshwar et al., 2022; Patil & Bellad, 2019; Saleem et al., 2020; Sarrell et al., 2002; Shahid et al., 2022; Sohail Shahzad et al., 2022; Tal et al., 2006; Uysalol et al., 2017).

En cuanto al ocultamiento de la asignación en veintitrés artículos no se detalla los medios usados, sin embargo, en los treinta y tres restantes se usaron diversos métodos como: etiqueta o contenedores idénticos en veintiún publicaciones ((Abul Khayer et al., 2021; Angoulvant et al., 2017; Anil et al., 2010; Bashir et al., 2018; Beal et al., 2019; Flores et al., 2016; Grewal et al., 2009; Kanjanapradap et al., 2018; Kuzik et al., 2007, 2010; Luo et al., 2010; Mandelberg et al., 2003; Ojha et al., 2014; Reisi et al., 2018; Sarrell et al., 2002; B. S. Sharma et al., 2013; Silver et al., 2015; Singh et al., 2020; Tal et al., 2006; Teunissen et al., 2014; Wu et al., 2014), otros como sobre sellados que pueden o no ser opacos en diez publicaciones (Al-Ansari et al., 2010; Florin et al., 2014; Iramain et al., 2016; Khanal et al., 2015; Luo et al., 2011; Nasir et al., 2020; Pandit et al., 2013; Patil & Bellad, 2019; Saleem et al., 2020; Tarequl Islam et al., 2018), por último, dos artículos usaron como método una herramienta en línea automática (Everard et al., 2014b; Morikawa et al., 2018).

8.8.2 Enmascaramiento.

Del total, treinta y cuatro publicaciones eran doble ciego, una era enmascaramiento único (Nikhileshwar et al., 2022) y otra de triple enmascaramiento (Reisi et al., 2018), de estas ocho publicaciones no especifican los métodos usado para enmascarar (Abul Khayer et al., 2021; Ipek et al., 2011; Köse et al., 2016; Kumar et al., 2013; Nikhileshwar et al., 2022; Patil & Bellad, 2019; S. Sharma et al., 2020; Uysalol et al., 2017). Veinte de los artículos restantes no cuentan con enmascaramiento (Ali et al., 2022; Arita Rivera et al., 2021; Elesh et al., 2021; Everard et al., 2014b; Hasan et al., 2022; Hassan Alatwani et al., 2021; Hmar et al., 2021; Hossain et al., 2022; Islam Bhuiyan et al., 2020; Jaquet-Pilloud et al., 2020; Kashif Salman et al., 2018; Morikawa et

al., 2018; Moustafa Zayed et al., 2018; NCT01238848, 2010; Pandit et al., 2013; Saleem et al., 2020; Shahid et al., 2022; Sohail Shahzad et al., 2022; Tarequl Islam et al., 2018; Yasin et al., 2021).

8.8.3 Exclusiones

La proporción de pacientes excluidos es pequeña en la mayoría de los artículos, sin embargo, en dos artículos llega hasta el 18% (NCT01238848, 2010; Ojha et al., 2014), seguidos en un 14 a 16% en dos publicaciones (Silver et al., 2015; Teunissen et al., 2014) respectivamente; a pesar del porcentaje, las características demográficas de base no variaron entre los grupos de intervención. En diez publicaciones se describe dentro del análisis de tipo intención a tratar (Angoulvant et al., 2017; Beal et al., 2019; Everard et al., 2014b; Florin et al., 2014; Grewal et al., 2009; Kuzik et al., 2007; Mandelberg et al., 2003; Morikawa et al., 2018; Sarrell et al., 2002; Wu et al., 2014).

8.8.4 Descripción selectiva de resultados.

En tres publicaciones dentro de la descripción de resultados, se desarrollan únicamente los resultados positivos para el objetivo de la publicación o no se describen la totalidad de resultados obtenidos (Arita Rivera et al., 2021; Hassan Alatwani et al., 2021; Tarequl Islam et al., 2018).

8.8.5 Otros tipos de sesgo

En la redacción de cuatro artículos se reportan datos incompletos que son necesarios para la interpretación y análisis de los estudios, dentro de estos, la falta de criterios de inclusión/exclusión (Abul Khayer et al., 2021), características de la administración de intervenciones (Ali et al., 2022; Sohail Shahzad et al., 2022) y descripciones discordantes de concentración de solución salina (Hossain et al., 2022).

8.9 Efectos de las Intervenciones

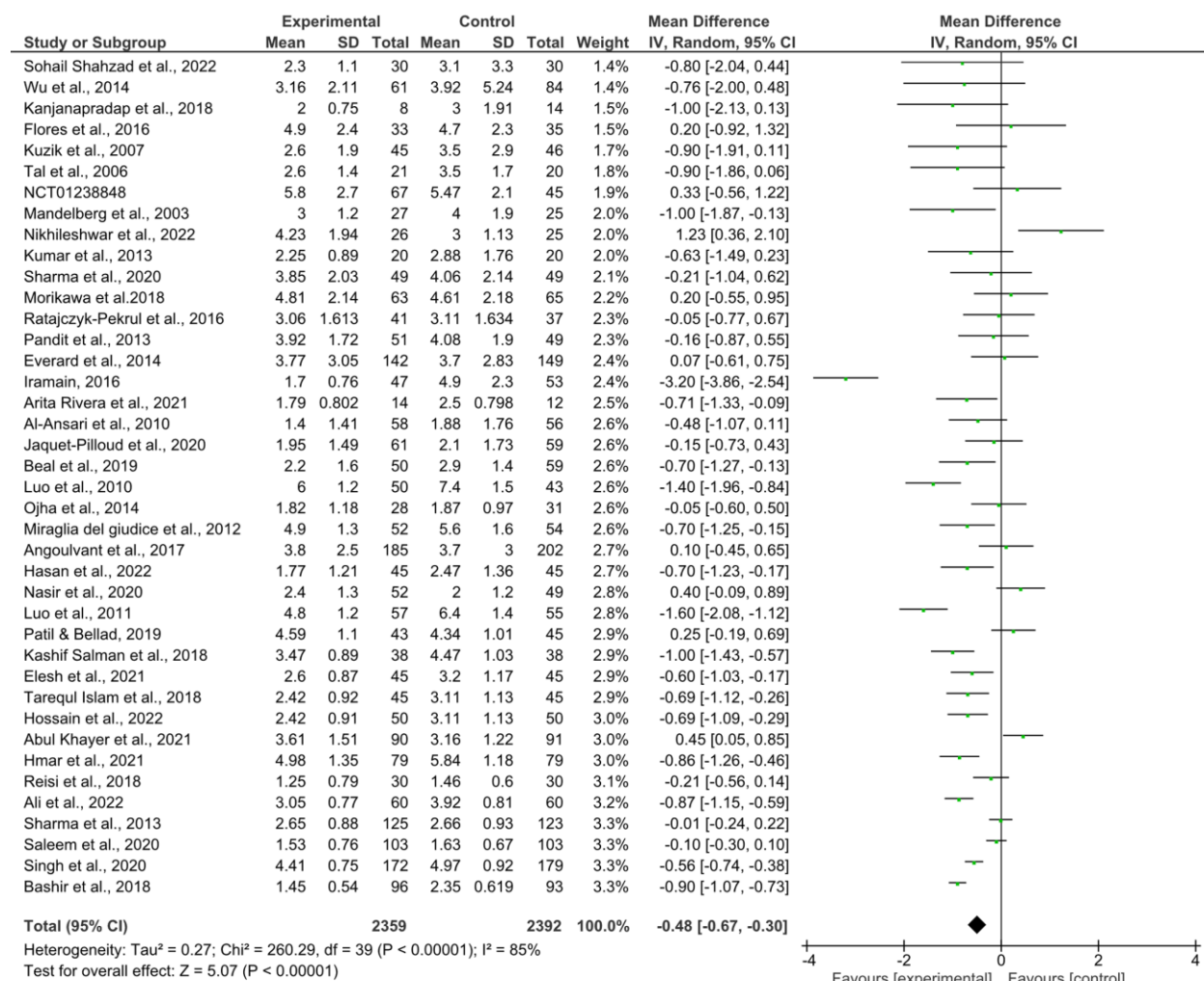
8.9.1 Objetivos primarios

8.9.1.1 Días de estancia hospitalaria

De las cuarentaisiete publicaciones que reportan el tiempo de hospitalización, treintaiocho establecen como objetivo primario la medición de este período de tiempo, de estas, únicamente seis se realizaron en sala de emergencia (Jaquet-Pilloud et al., 2020; Kashif Salman et al., 2018; Patil & Bellad, 2019; Uysalol et al., 2017; Wu et al., 2014; Yasin et al., 2021). No se incluyeron dentro del análisis siete publicaciones por datos provistos incompletos o imposibles de transformar a la medida usada (Hassan Alatwani et al., 2021; Islam Bhuiyan et al., 2020; Köse et al., 2016; Silver et al., 2015; Teunissen et al., 2014; Uysalol et al., 2017; Yasin et al., 2021); tres publicaciones que reportan el tiempo desde la admisión hasta cumplir los criterios de alta y hasta cumplir el alta, en este caso se utilizó los valores hasta cumplir los criterios de alta (Everard et al., 2014b; Flores et al., 2016; Kuzik et al., 2007). Son analizados un total de cuarenta artículos que representa un universo poblacional de 4751 pacientes, como resultado se obtiene que la diferencia promedio en días de hospitalización es de DM: -0.48 (IC 95%: -0.67 a -0.30) con $p < 0.001$, I^2 : 85%.

Figura A5

Forest plot de la comparación entre: Solución salina hipertónica 3% vs Solución salina 0.9%,
Días de hospitalización.



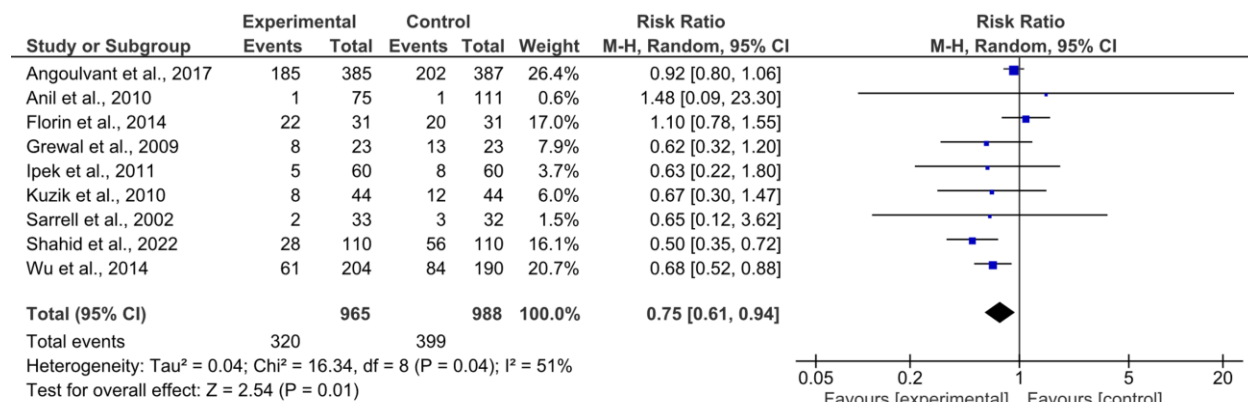
8.9.1.2 Tasa de hospitalización.

Un total de nueve publicaciones reportan estos resultados, una proveniente de pacientes ambulatorios (Sarrell et al., 2002); una que analizaron pacientes en emergencia y hospitalizados (Angoulvant et al., 2017); el resto de las publicaciones analizaron pacientes en emergencia (Anil et al., 2010; Florin et al., 2014; Grewal et al., 2009; Ipek et al., 2011; Kuzik et al., 2010; Shahid et

al., 2022; Wu et al., 2014), con un total de 1953 pacientes. Como resultado del análisis se obtiene un Riesgo Relativo (RR) de 0.75 (IC 95%: 0.61 a 0.94) con una $p=0.01$, $I^2=51\%$.

Figura A6

Forest plot de la comparación entre: Solución salina hipertónica 3% vs Solución salina 0.9%, Tasa de hospitalización.



8.9.2 Objetivos secundarios

8.9.2.1 Scores de severidad clínica

Cuarentaisiete publicaciones realizaron un seguimiento de la evolución clínica de los pacientes por medio de la valoración de un score de severidad, quince de estas publicaciones se realizaron entre sala de emergencia, ambulatorios y pacientes mixtos; mientras que, otras treintaidós publicaciones eran realizadas en pacientes hospitalizados. Los estudios excluidos del análisis son veintiuno ya sea porque la cantidad de información proporcionada no es suficiente en el caso de doce (Arita Rivera et al., 2021; Elesh et al., 2021; Islam Bhuiyan et al., 2020; Jaquet-Pilloud et al., 2020; Kanjanapradap et al., 2018; Kumar et al., 2013; Ratajczyk-Pekrul et al., 2016; Reisi et al., 2018; B. S. Sharma et al., 2013; Silver et al., 2015; Tarequl Islam et al., 2018; Teunissen et al., 2014); porque la escala de medición es diferente a la usada como referente en este estudio en dos publicaciones (Kashif Salman et al., 2018; Ojha et al., 2014); siete, en el caso de los

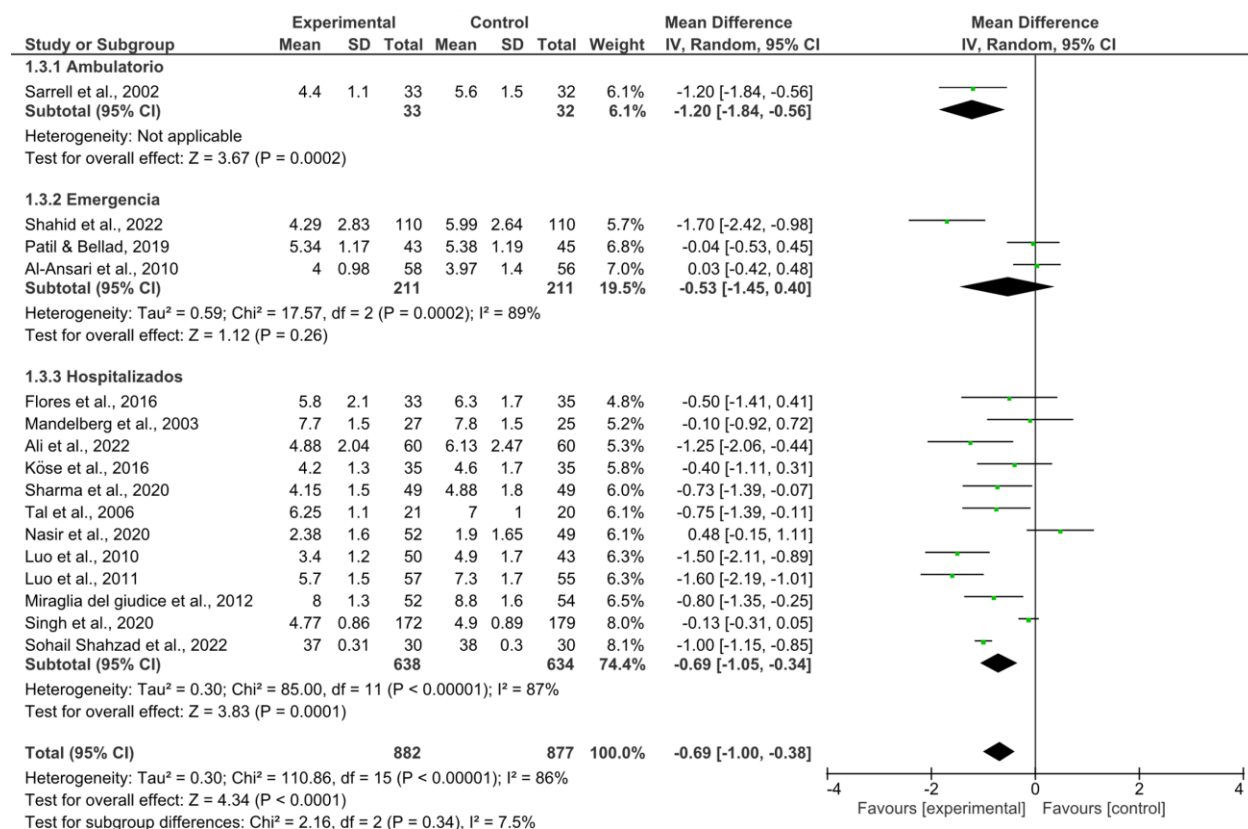
pacientes en emergencia, las evaluaciones se hicieron en menos de 24 horas con un rango entre 30 hasta 120 minutos posteriores a la nebulización (Anil et al., 2010; Florin et al., 2014; Grewal et al., 2009; Ipek et al., 2011; Khanal et al., 2015; Kuzik et al., 2010; Moustafa Zayed et al., 2018). Por tanto, se analizaron un total de veintiséis publicaciones, veinte que usan la herramienta de evaluación de Wang, y seis usando la escala RDAI.

En las primeras 24 horas, en los pacientes ambulatorios (n=65 pacientes) (Sarrell et al., 2002), el análisis demuestra que si existe una reducción del score de severidad con una diferencia de media DM: -1.20 (IC 95%: -1.84 a -0.56) con $p=0.0002$. En los casos de individuos atendidos en emergencia (Al-Ansari et al., 2010; Patil & Bellad, 2019; Shahid et al., 2022) con un total de 422 pacientes, no se evidenció un efecto significativo entre las intervenciones con una diferencia de medias DM: -0.53 (IC95%: -1.45 a 0.40) con $p=0.26$, I^2 : 89%. En cuanto a los pacientes hospitalizados se analizaron un total de doce publicaciones (n=1272 participantes), se evidenció la disminución del score del grupo de intervención con una diferencia de medias DM: -0.69 (IC95%: -1.05 a -0.34), $p < 0.0001$, I^2 : 87%. El análisis final entre los subgrupos, con una población total de 1769 participantes, demuestra la reducción del score de severidad con una diferencia de medias global DM: -0.69 (IC95%: -1.00 a -0.38) $p < 0.0001$, I^2 : 86%.

Figura A7

Forest plot de la comparación entre: Solución salina hipertónica 3% vs Solución salina 0.9%,

Score de severidad 24 horas.

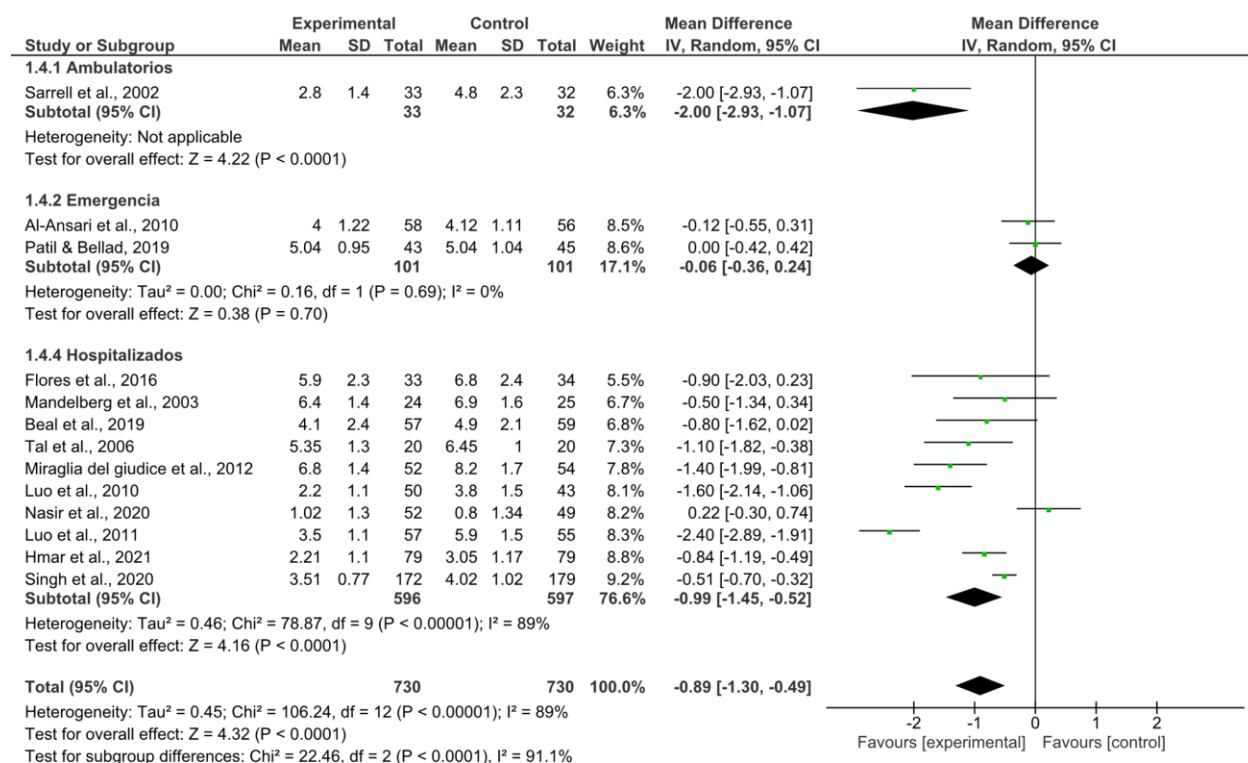


En la evaluación de las siguientes 48 horas, el score de severidad en el grupo de los pacientes ambulatorios, con un total de 65 participantes, disminuyó de forma significativa en el grupo intervención en función de puntaje DM: -2.00 (IC95%: -2.93 a -1.07) $p = < 0.001$. En los pacientes evaluados en emergencia (n=202 pacientes) se encontró una reducción mínima no significativa entre los puntajes con una media DM: -0.06 (IC95%: -0.36 a 0.24) $p = 0.70$, I^2 : 0%. Por otro lado, en el grupo de pacientes hospitalizados, con un total de diez publicaciones (n=1193 pacientes) se evidenció una diferencia de medias DM: -0.99 (IC95%: -1.45 a -0.52) $p = < 0.001$, I^2 : 89%. El análisis global de los resultados (n=1460 pacientes), en el segundo día, reporta una

diferencia de medias DM: -0.89 (IC95%: -1.30 a -0.49) una disminución significativa con $p < 0.0001$, $I^2 : 89\%$.

Figura A8

Forest plot de la comparación entre: Solución salina hipertónica 3% vs Solución salina 0.9%,
Score de severidad 48 horas.

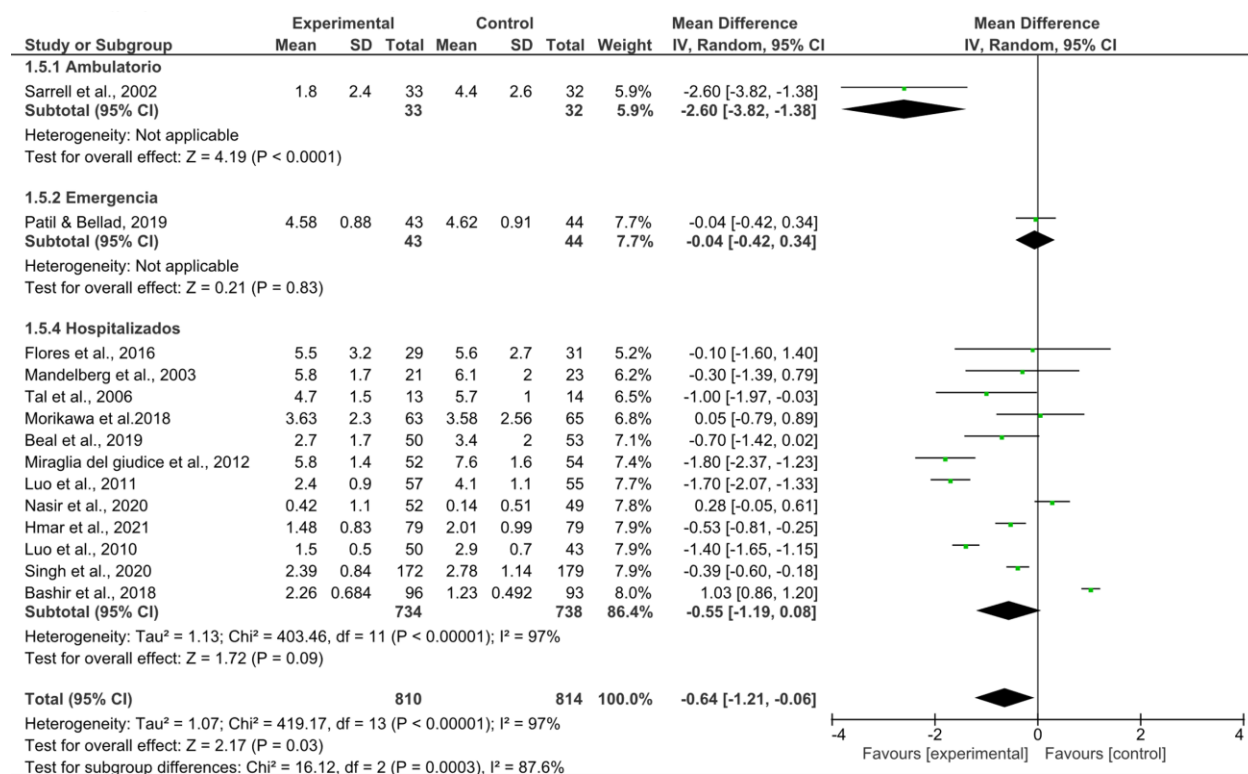


Finalmente, el análisis de las últimas 72 horas, en el grupo de pacientes ambulatorios (Sarrell et al., 2002) con un total de 65 pacientes se observa una disminución del puntaje de DM: -2.60 (IC 95%: -3.82 a -1.38), $p=0.0001$. Por otro lado, en los pacientes de emergencia (Patil & Bellad, 2019) con un total de 87 pacientes, se observó una disminución mínima de DM: -0.04 (IC95%: -0.42 a 0.34), $p=0.84$. En los pacientes hospitalizados con un total de doce publicaciones (n=1472 pacientes) se observa una disminución del score por diferencia de medias de DM: -0.55 (IC95%: -1.19 a -0.08), $p < 0.0001$, $I^2: 96$. En el análisis global que comprende un total de catorce

artículos, con población de 1624 pacientes, se evidencia una diferencia de medias de DM: -0.64 (IC95%: -1.21 a -0.06) $p < 0.0001$, I^2 : 95%.

Figura A9

Forest plot de la comparación entre: Solución salina hipertónica 3% vs Solución salina 0.9%, Score de severidad 72 horas.

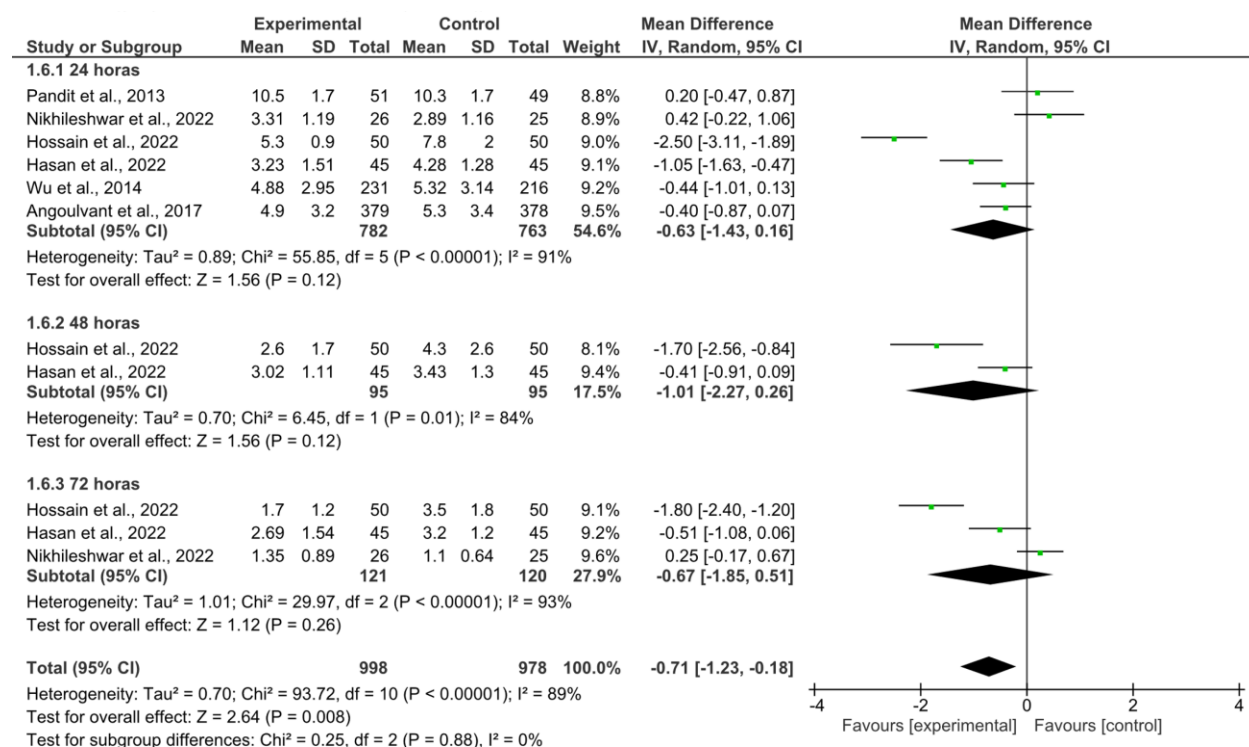


Por otro lado, se realizó un análisis con los estudios que usaron como instrumento de valoración la escala de RDAI, con un total de seis publicaciones (Angoulvant et al., 2017; Hasan et al., 2022; Hossain et al., 2022; Nikhileshwar et al., 2022; Pandit et al., 2013; Wu et al., 2014), al igual que el análisis previo, la comparación se realizó por subgrupos en intervalos de 24 horas. Por un lado, en las primeras 24 horas se compara las seis publicaciones con un tamaño muestral de 1545 pacientes, se obtiene un valor de diferencia de medias de DM: -0.63 (IC95%: -1.43 a 0.16) $p=0.12$, I^2 : 91%. Las 48 horas posteriores a la intervención arrojan resultados de dos publicaciones

(n=190 pacientes) que muestra una disminución por diferencia de medias de DM: -1.01 (IC95%: -2.27 a 0.26) $p=0.12$, I^2 : 84%. Las 72 horas finales de análisis reportan resultados de tres publicaciones (n=241 pacientes) con diferencia de medias de DM: -0.67 (IC95%: -1.85 a -0.51) $p=0.26$, I^2 : 93%. La comparación global de los resultados obtenidos después de 3 días de intervención, con una población de 1976 pacientes, evidencia que existe una disminución por diferencia de medias de DM: -0.71 (IC95%: -1.23 a -0.18) significativa con una $p=0.008$, I^2 :89%.

Figura A10

Forest plot de la comparación entre: Solución salina hipertónica 3% vs Solución salina 0.9%, Cambios en Score de severidad clínica. RDAI.

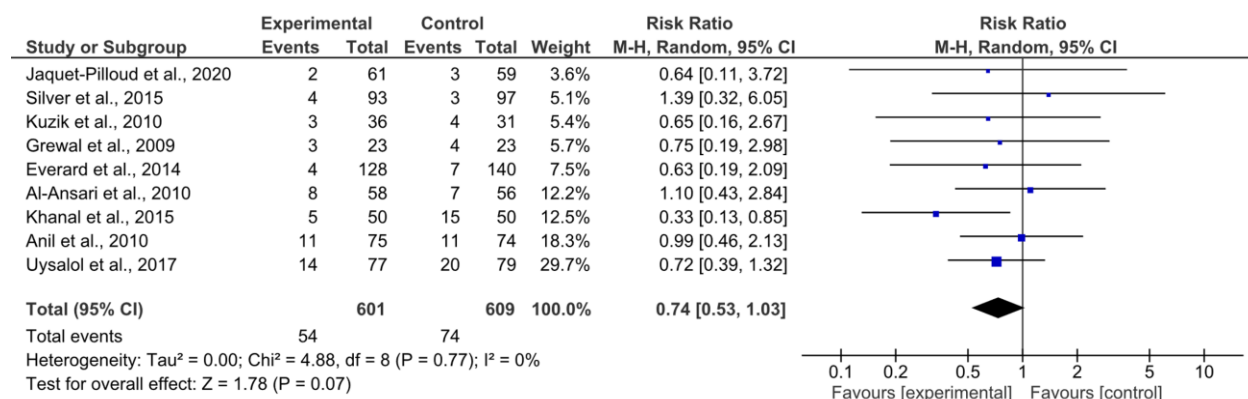


8.9.2.2 Tasa de readmisión hospitalaria

Nueve publicaciones reportan el porcentaje de readmisión hospitalaria, de estas, dos realizadas con pacientes hospitalizados (Everard et al., 2014b; Silver et al., 2015), dos que evalúan pacientes tanto de emergencia como hospitalizados (Angoulvant et al., 2017; Khanal et al., 2015). Las cinco publicaciones restantes evalúan pacientes en sala de emergencia (Al-Ansari et al., 2010; Anil et al., 2010; Grewal et al., 2009; Jaquet-Pilloud et al., 2020; Uysalol et al., 2017). La muestra total de este análisis abarca 1210 pacientes donde se evidencia que la administración de solución salina al 3% no reduce la tasa de readmisión hospitalaria, RR: 0.70 (IC95%: 0.53 a 1.03) $p=0.07$, I^2 : 0%.

Figura A11

Forest plot de la comparación entre: Solución salina hipertónica 3% vs Solución salina 0.9%, Tasa de readmisión.



8.9.2.3 Saturación de oxígeno.

Dieciséis publicaciones reportaron la progresión de saturación de oxígeno posterior a la administración de la intervención, dos no reportan información completa (Mandelberg et al., 2003; Reisi et al., 2018) solo gráficos no reproducibles. Doce publicaciones reportan cambios no significativos (Anil et al., 2010; Arita Rivera et al., 2021; Florin et al., 2014; Grewal et al., 2009;

Hasan et al., 2022; Ipek et al., 2011; Moustafa Zayed et al., 2018; Nikhileshwar et al., 2022; Pandit et al., 2013; Patil & Bellad, 2019; S. Sharma et al., 2020; Singh et al., 2020). Dos publicaciones reportan resultados favorables para la intervención, Hassan Alatwani et al., 2021, reporta niveles de saturación de oxígeno superiores en el grupo intervención con solución salina al 3% a las 24 y 48 de su administración; (Khanal et al., 2015) por su parte reporta mejores niveles de saturación a los 60 y 120 minutos desde la administración de la intervención. Por la irregularidad en medición de estos valores en un intervalo de tiempo y los reportes en medidas distintas no se realizó un análisis agrupado.

8.9.2.4 Frecuencia respiratoria

Nueve publicaciones, seis provenientes de pacientes hospitalizados (Ali et al., 2022; Kanjanapradap et al., 2018; Nikhileshwar et al., 2022; Pandit et al., 2013; S. Sharma et al., 2020; Singh et al., 2020); dos que evaluaron pacientes de emergencia (Florin et al., 2014; Ipek et al., 2011); un artículo de pacientes hospitalizados y emergencia (Khanal et al., 2015). En siete publicaciones no se reporta resultados significativos después de la intervención; en dos reportan diferencias significativas, Florin et al., 2014 compara la diferencia entre la frecuencia respiratoria del ingreso y una hora posterior al tratamiento, esta diferencia de medias es significativa y favorece al grupo de solución salina al 0.9%; Khanal et al., 2015 indica una diferencia significativa que favorece al grupo intervención a los 60 y 120 minutos después de su administración.

8.9.2.5 Frecuencia cardíaca.

Doce publicaciones analizaron este desenlace, uno tenía como desenlace primario su valoración en pacientes en emergencia (Moustafa Zayed et al., 2018); otros cinco artículos también valoraron la frecuencia cardíaca (Anil et al., 2010; Florin et al., 2014; Ipek et al., 2011; Khanal et al., 2015; Patil & Bellad, 2019); cinco publicaciones más en pacientes hospitalizados (Hasan et

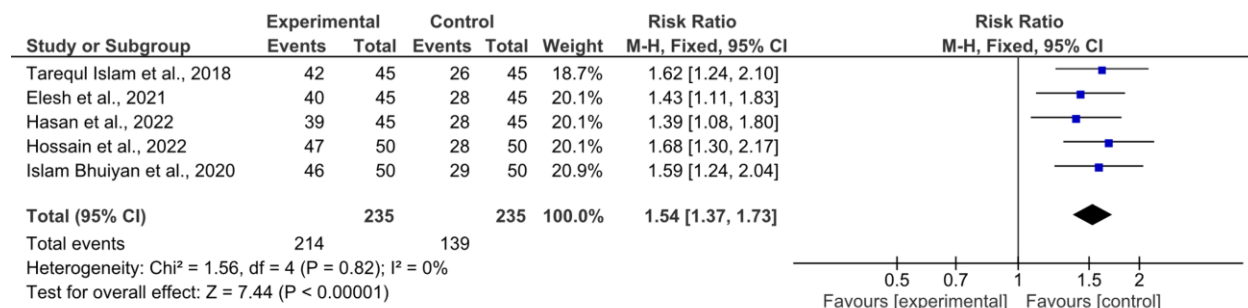
al., 2022; Mandelberg et al., 2003; Nikhileshwar et al., 2022; Pandit et al., 2013; S. Sharma et al., 2020). Solo tres de estas publicaciones reportaron resultados significativos, aunque discordantes. Ipek et al., 2011 reporta un aumento significativo en este valor en el grupo de salbutamol y salbutamol más solución salina hipertónica posterior a su nebulización; Hasan et al., 2022 reporta disminución en la frecuencia cardíaca 24 horas posteriores a la nebulización con solución salina hipertónica; Khanal et al., 2015 reporta disminución significativa a los 120 minutos posteriores a la nebulización con el grupo control de solución salina al 0.9%.

8.9.2.6 Tiempo de resolución de los síntomas

Nueve publicaciones evaluaron la duración de los síntomas, por motivos de presentación de los datos tanto dicotómicos como continuos se realizan dos tipos de análisis. La primera comparación es en cuanto al tiempo de recuperación de los infantes con un punto de corte de 72 horas, en este caso se incluyeron cinco estudios (Elesh et al., 2021; Hasan et al., 2022; Hossain et al., 2022; Islam Bhuiyan et al., 2020; Tarekul Islam et al., 2018); el tamaño muestral final es de 470 pacientes, tras la evaluación se observa que existe una asociación entre un tiempo de recuperación menor a 72 horas y lactantes nebulizados con solución salina hipertónica, RR: 1.54 (IC95% 1.37 a 1.73), $p < 0.001$, I^2 : 0%.

Figura A12

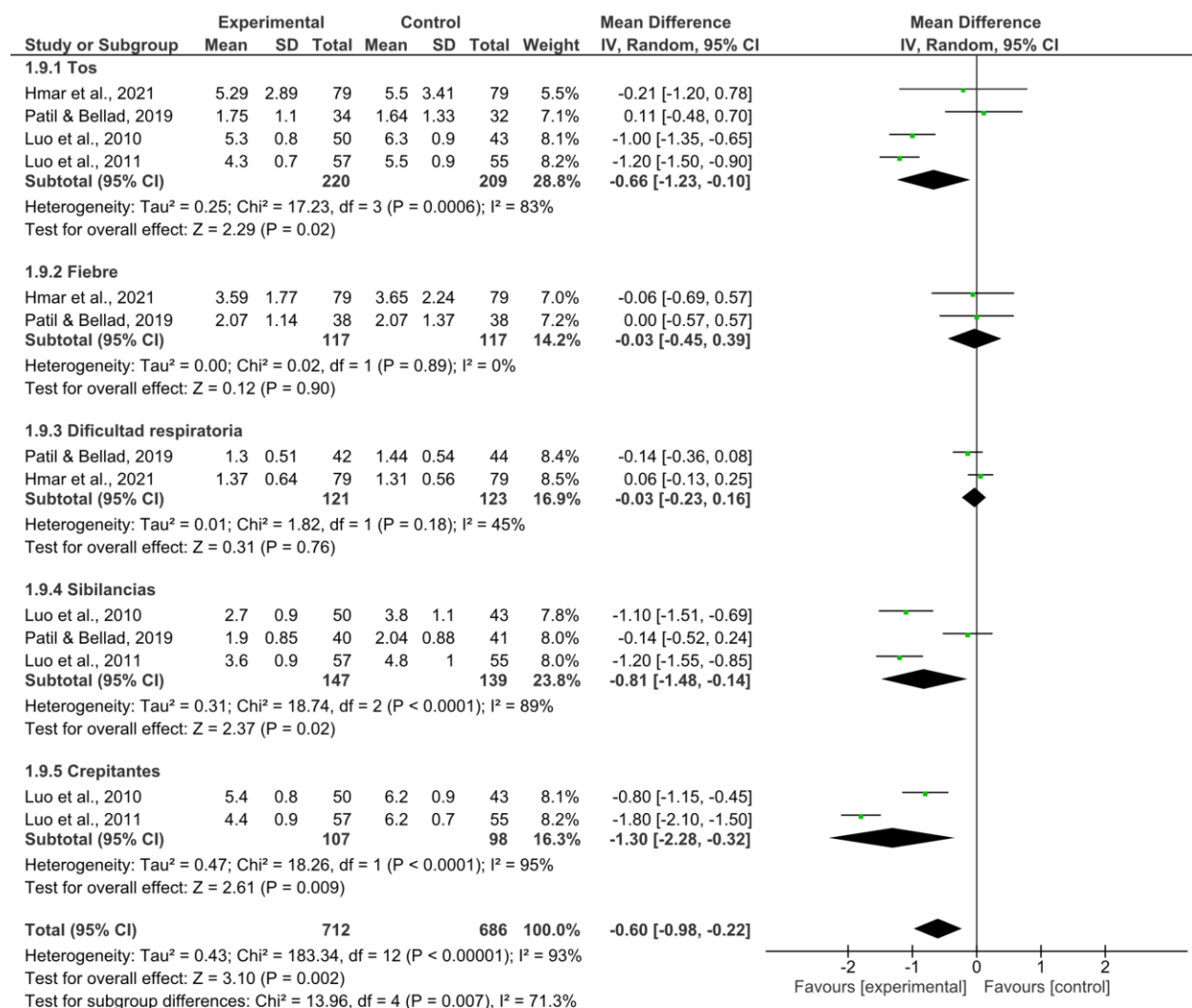
Forest plot de la comparación entre: Solución salina hipertónica 3% vs Solución salina 0.9%, Recuperación en menos de 72 horas.



Por otro lado, también se realizó un análisis de los días de duración en promedio de los síntomas principales como tos, fiebre, dificultad respiratoria, sibilancias y crepitantes, en este caso con la información provista por cuatro publicaciones (Hmar et al., 2021; Luo et al., 2010, 2011; Patil & Bellad, 2019) con 429 pacientes en total. La comparación se realizó por subgrupos, en el subgrupo de tos se observa una reducción de DM: -0.66 (IC95%: -1.23 a -0.10) $p < 0.001$, I^2 : 83%; en el subgrupo de fiebre no se encuentra reducción significativa con un valor de DM: -0.03 (IC95%: -0.45 a 0.39), $p = 0.90$, I^2 : 0%; para el subgrupo de dificultad respiratoria, con efecto no significativo, la reducción es de DM: -0.03 (IC95%: -0.23 a 0.16), $p = 0.76$, I^2 : 45%; el subgrupo de sibilancias se encuentra una reducción significativa en los días de duración de DM: -0.81 (IC95%: -1.48 a -0.14), $p = 0.02$, I^2 : 89%; por último, en el subgrupo de crepitantes se observa una reducción de DM: -1.30 (IC95%: -2.28 a -0.32), $p = 0.009$, I^2 : 95%. El análisis global de los subgrupos indica la probabilidad de reducción de los síntomas DM: -0.60 días (IC95%: -0.98 a -0.22) $p = 0.002$, I^2 : 93%.

Figura A13

Forest plot de la comparación entre: Solución salina hipertónica 3% vs Solución salina 0.9%, Resolución por síntomas.



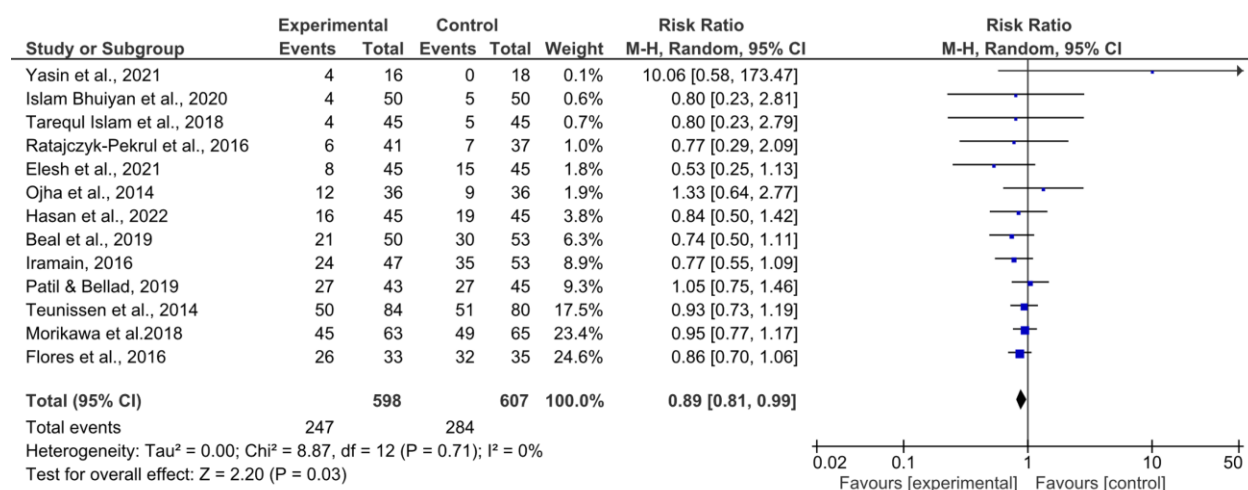
8.9.2.7 Duración con oxígeno suplementario

Se compararon veinte publicaciones, para lo cual se dividieron en dos subanálisis, uno enfocado en el impacto sobre la necesidad de oxígeno suplementario; en este caso fueron analizados trece estudios (Beal et al., 2019; Elesh et al., 2021; Flores et al., 2016; Hasan et al., 2022; Iramain et al., 2016; Islam Bhuiyan et al., 2020; Morikawa et al., 2018; Ojha et al., 2014;

Patil & Bellad, 2019; Ratajczyk-Pekrul et al., 2016; Tarequl Islam et al., 2018; Teunissen et al., 2014; Yasin et al., 2021) población de 1205 participantes, donde se encuentra que la administración de solución salina hipertónica en nebulización es un factor protector frente a la necesidad de administración de oxígeno suplementario con un RR: 0.89 (IC95%: 0.89 a 0.99), $p=0.03$, I^2 : 0%.

Figura A14

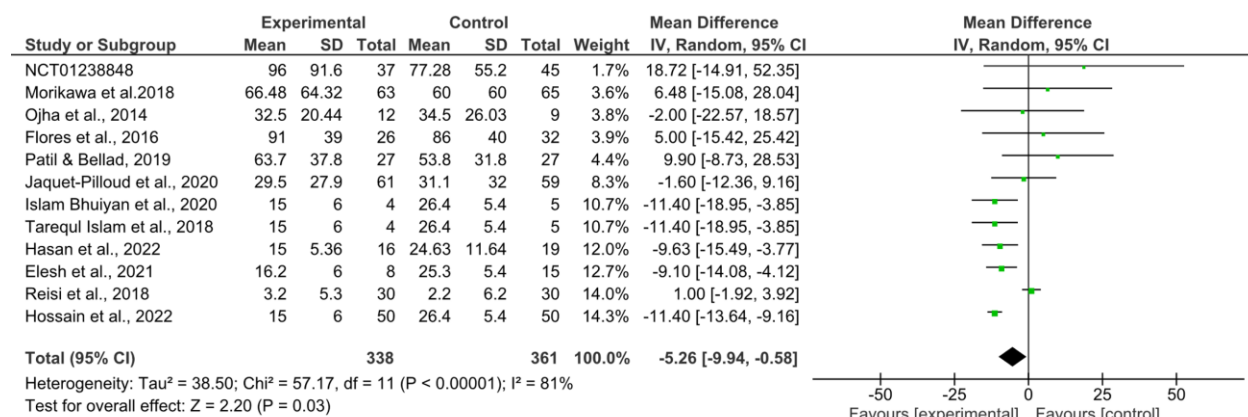
Forest plot de la comparación entre: Solución salina hipertónica 3% vs Solución salina 0.9%, Requerimiento de oxígeno



Además, con doce estudios (Elesh et al., 2021; Flores et al., 2016; Hasan et al., 2022; Hossain et al., 2022; Islam Bhuiyan et al., 2020; Jaquet-Pilloud et al., 2020; Morikawa et al., 2018; NCT01238848, 2010; Ojha et al., 2014; Patil & Bellad, 2019; Reisi et al., 2018; Tarequl Islam et al., 2018), se realizó la comparación entre duración del uso de oxígeno suplementario entre el grupo intervención y control (n=699 participantes), donde se encontró que la intervención puede reducir hasta DM: -5.26 horas (IC95%: -9.94 a -0.58), $p= 0.03$, I^2 : 81%. Se excluyeron dos estudios ya que no proporcionaron información completa para el análisis (Arita Rivera et al., 2021; Wu et al., 2014).

Figura A15

Forest plot de la comparación entre: Solución salina hipertónica 3% vs Solución salina 0.9%,
Tiempo con oxígeno suplementario.



8.9.2.8 Necesidad de manejo coadyuvante

Un total de quince publicaciones analizan la proporción de terapia adicional que requirieron los lactantes a lo largo del estudio. Dos estudios no reportaron diferencia significativa en la administración de adrenalina racémica nebulizada (Al-Ansari et al., 2010; Jaquet-Pilloud et al., 2020); seis publicaciones no reportan diferencia significativa en la administración de terapias adicionales que van entre antibióticos, adrenalina, diuréticos, corticoides, broncodilatadores, paracetamol, ranitidina, entre otros (Flores et al., 2016; Ojha et al., 2014; Pandit et al., 2013; Silver et al., 2015; Teunissen et al., 2014; Wu et al., 2014); tres publicaciones no reportan diferencia significativa en la administración de nebulizaciones adicionales (Kumar et al., 2013; Mandelberg et al., 2003; Tal et al., 2006); dos estudios no reportan diferencia en la administración de corticoides (Ipek et al., 2011; Köse et al., 2016). Grewal et al., 2009 reporta que no se administró medicina adicional; Nikhileshwar et al., 2022 la administración de antibióticos no es comparable puesto que no es posible contrastar la diferencia entre el grupo de bronquiolitis y el grupo de infecciones del tracto respiratorio bajo.

8.9.2.9 Resultado en pruebas de función pulmonar.

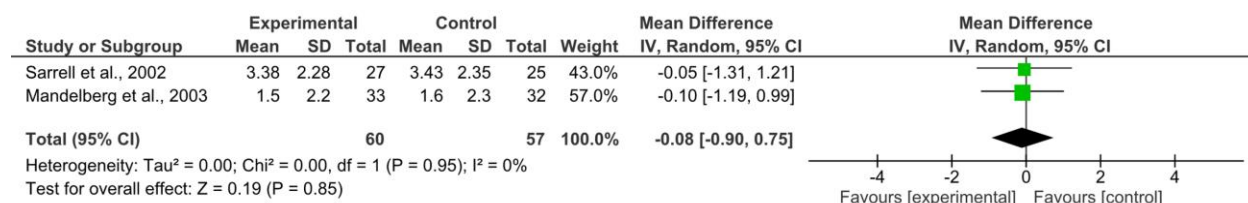
Ninguna de las publicaciones reportó hallazgos sobre función pulmonar.

8.9.2.10 Hallazgos radiológicos

Tres artículos describen los hallazgos en radiografía de tórax posterior a la intervención (Bashir et al., 2018; Mandelberg et al., 2003; Sarrell et al., 2002), sin embargo, únicamente dos proporcionan valoración por medio de una herramienta diagnóstica de puntuación descrita por Nasr y colaboradores (Nasr et al., 2001), donde se evalúa hallazgos como hiperinsuflación, atelectasia, opacidad, entre otros; y se le atribuye un puntaje de 0-3. Con una muestra de 117 participantes, se compara los hallazgos proporcionados según el puntaje obtenido comparando la radiografía del ingreso y 5 días posteriores o al momento del alta; obteniéndose una diferencia de medias de DM: -0.08 (IC95%: -0.90 a 0.75), $p=0.85$, $I^2: 0\%$.

Figura A16

Forest plot de la comparación entre: Solución salina hipertónica 3% vs Solución salina 0.9%, Hallazgos radiológicos.



8.9.2.11 Efectos Adversos

Cuarenta y una publicaciones tienen como objetivo principal o secundario el evaluar eventos adversos, veintiséis reportan que no se presentaron complicaciones durante la administración de las intervenciones. En los quince estudios restantes con un total de 3211 pacientes evaluados se presentaron eventos adversos leves, entre los que destacan: vómito, diarrea, taquicardia, desaturación, broncoespasmo, agitación (Angoulvant et al., 2017; Arita Rivera et al.,

2021; Beal et al., 2019; Everard et al., 2014b; Flores et al., 2016; Grewal et al., 2009; Jaquet-Pilloud et al., 2020; Köse et al., 2016; Morikawa et al., 2018; Pandit et al., 2013; Ratajczyk-Pekrul et al., 2016; Silver et al., 2015; Teunissen et al., 2014; Uysalol et al., 2017; Wu et al., 2014). Arita Rivera et al., 2021 encontró diferencia significativa en los dos grupos de comparación, presentaron mayor proporción de eventos adversos en el grupo de solución salina hipertónica con epinefrina a las 6, 12 y 24 horas de su evaluación; Angoulvant et al., 2017 encontró un mayor riesgo de presentar eventos adversos (deterioro del cuadro de tos, broncoespasmo, síncope, desaturación, taquicardia) en el grupo de solución salina hipertónica comparado con solución salina al 0.9%; Flores et al., 2016 reporta diferencia significativa en el grupo de solución salina hipertónica al 3% donde presentaron más episodios de tos y rinorrea excesiva.

9. Discusión

El presente estudio tiene como objetivo evaluar el efecto de la solución salina hipertónica en episodios agudos de bronquiolitis viral en menores de dos años, para lo que se recolectó y analizó un total de 56 publicaciones (n=8032 infantes) con el fin de evaluar si su administración de carácter nebulizado modifica el curso natural de la enfermedad en cuanto a tasa de hospitalización y tiempo de hospitalización.

Luego del análisis agrupado a través de un metaanálisis los resultados obtenidos indican que la administración de solución salina hipertónica al 3% reduce con un valor de DM: -0.48 días (IC 95%: -0.67 a -0.30), $p < 0.001$, el tiempo de hospitalización; y reduce la tasa de hospitalización con RR: 0.75 (IC 95%: 0.61 a 0.94), $p = 0.01$.

En el caso de los desenlaces secundarios, entre los más relevantes están la reducción del score de severidad, se analizó este efecto con dos herramientas de evaluación diferentes por separado, aun así, los resultados son significativos. De manera global se evidencia una reducción de -0.69, -0.89, -0.64 puntos a las 24, 48 y 72 horas respectivamente, desde el inicio de la intervención hasta la evaluación final con la escala de Wang; mientras que, con la herramienta de RDAI un promedio de reducción de -0.71 puntos. Otros resultados relevantes son la reducción de horas de uso en caso de requerir oxígeno suplementario, con una reducción de DM: -5.26 horas (IC95%: -9.94 a -0.58), $p = 0.03$.

Estos resultados son concordantes con los encontrados en otras revisiones sistemáticas, por ejemplo, Zhang et al., 2017 evaluó todas las concentraciones de solución salina hipertónica y reporta una reducción significativa de tiempo de hospitalización de -0.41 días; Yu et al., 2022, un análisis similar al estudio actual que compara únicamente solución hipertónica al 3%, reporta un reducción significativa en días de hospitalización de -0.60 días; Heikkilä et al., 2018, análisis

similar a revisión de varias concentraciones de solución hipertónica, reporta una diferencia de medias de -0.481 días; Z. Wang et al., 2019, revisión que analiza concentración única de solución al 3%, con reducción de -0.43 días. En cuanto a tasa de hospitalización reportan una reducción similar a la encontrada en este estudio, por ejemplo, Zhang et al., 2017, reporta una reducción del riesgo de hospitalización significativa con RR:0.86; Yu et al., 2022 reporta una reducción del riesgo significativo con RR: 0.74; Heikkilä et al., 2018 por su parte reporta una reducción en la tasa de hospitalización con RR: 0.77, significativo; Zhang et al., 2018, estudio que analiza varias concentraciones de solución hipertónica, reporta un riesgo de hospitalización con RR: 0.84.

Resultados de estudios previos respecto a la evolución del score de severidad posterior a la nebulización con salina hipertónica al 3% es similar a la reportada en este estudio. Zhang et al., 2017 reporta una reducción de -0.77, -1.28 y -1.43 en las primeras 24, 48 y 72 horas respectivamente secundaria a la administración de salina hipertónica. Z. Wang et al., 2019 reporta reducción -0.58, -0.92, -0.93 puntos, en el score de severidad clínica de Wang, los primeros 3 días de la intervención. Únicamente, Yu et al., 2022 reporta los cambios tanto en el score de severidad clínica de Wang de reducción -0.79, -1.26, -1.27 puntos a las 24, 48, 72 horas respectivamente; además de analizar la reducción de puntaje según la herramienta RDAI con un promedio de -0.60 puntos después de recibir la intervención.

A lo largo del estudio se encontró una serie de limitaciones, por ejemplo, un total de 20 publicaciones tiene un alto riesgo de sesgo de enmascaramiento puesto que no fueron cegados, otro de los sesgos encontrados son la falta de descripción de los métodos de aleatorización o cegamiento, pocos artículos incluidos en otro tipo de sesgo como falta de información acerca de la intervención como la dosis o tiempo de intervención. La variedad de tamaños muestrales entre los estudios también es una limitación a considerar; además, la heterogeneidad encontrada entre

las comparaciones realizadas fue de moderada a importante por lo que se realizó análisis por efectos aleatorios para limitar su influencia en los resultados obtenidos.

10. Conclusiones

La administración de solución salina hipertónica al 3% reduce los días de hospitalización, la tasa de hospitalización, el puntaje de score de severidad clínica y el tiempo de requerimiento de oxígeno suplementario, en niños menores de 2 años con episodio de bronquiolitis aguda.

11. Bibliografía

- Abul Khayer, M., Manajjir Ali, M., Ahmed, A., Abdul Malek, M., Binte Rahman, S., & Habibur Rahman, M. (2021). Comparison of Physical Findings and Clinical Improvement of Nebulized Hypertonic Saline Solution after Hospital Stay. *Glob Acad J Med Sci*, 3(5), 164–169. <https://doi.org/10.36348/gajms.2021.v03i05.003>
- Al-Ansari, K., Sakran, M., Davidson, B. L., El Sayyed, R., Mahjoub, H., & Ibrahim, K. (2010). Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *Journal of Pediatrics*, 157(4). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.074>
- Ali, A., Naeem, H. M. M., Rafique, A., Hussain, S., Rasheed, M., & Uzair, M. (2022). Comparison of Hypertonic Saline vs Salbutamol in Normal Saline Nebulization in Children with Bronchiolitis. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 16(10), 796–803. <https://doi.org/10.53350/pjmhs221610796>
- Angoulvant, F., Bellêtre, X., Milcent, K., Teglas, J. P., Claudet, I., Le Guen, C. G., De Pontual, L., Minodier, P., Dubos, F., Brouard, J., Soussan-Banini, V., Degas-Bussiere, V., Gatin, A., Schweitzer, C., Epaud, R., Ryckewaert, A., Cros, P., Marot, Y., Flahaut, P., ... Gajdos, V. (2017). Effect of nebulized hypertonic saline treatment in emergency departments on the hospitalization rate for acute bronchiolitis: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, 171(8). <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1333>
- Anil, A. B., Anil, M., Saglam, A. B., Cetin, N., Bal, A., & Aksu, N. (2010). High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol-normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology*, 45(1), 41–47. <https://doi.org/10.1002/ppul.21108>

- Arita Rivera, I. B., Licona Rivera, T. S., & Galo, S. F. (2021). Eficacia y seguridad de solución salina hipertónica nebulizada con o sin epinefrina en el manejo de bronquiolitis aguda. *Acta Pediátrica Hondureña*, *12*(1), 1222–1230. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1372395>
- Assouline, G., Leibson, V., & Danon, A. (1977). Stimulation of prostaglandin output from rat stomach by hypertonic solutions. *European Journal of Pharmacology*, *44*(3), 271–273. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(77\)90073-5](https://doi.org/10.1016/0014-2999(77)90073-5)
- Bari, A., Bano, I., Ashraf, S., Bushra, R., Un Nisa, T., & Rathore, A. W. (2018). Inhaled Hypertonic Saline as Add on Therapy in Children between 1 to 6 Years of Age with Acute Wheezy Episode. *Pakistan Pediatric Journal*, *42*(3), 181–186. www.pakpedsjournal.org.pk
- Bashir, T., Reddy, K. V., Ahmed, K., & Shafi, S. (2018). Comparative study of 3% hypertonic saline nebulisation versus 0.9% normal saline nebulisation for treating acute bronchiolitis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *12*(6), SC05–SC08. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2018/34766.11594>
- Beal, G., Barbier, C., Thoret, S., Rubio, A., Bonnet, M., Mazet, R., Ego, A., & Pin, I. (2019). Nebulized hypertonic saline 3% for 1 versus 3 days in hospitalized bronchiolitis: A blinded non-inferiority randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1804-0>
- Bennett John E., Dolin Raphael, & Blaser Martin J. (2016). *Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. (Octava Edición). Elsevier, España.
- Buendía, J. A., & Acuña-Cordero, R. (2020). The cost-effectiveness of hypertonic saline inhalations for infant bronchiolitis. *BMC Health Services Research*, *20*(1), 1001. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-05814-1>
- Butel, T., Angoulvant, F., Filipovic-Pierucci, A., Milcent, K., Teglas, J., Bellêtre, X., Claudet, I., Grasle Guen, C., de Pontual, L., Minodier, P., Dubos, F., Brouard, J., Soussan-Banini, V., Degas-

- Bussiere, V., Gatin, A., Schweitzer, C., Epaud, R., Ryckewaert, A., Cros, P., ... Gajdos, V. (2021). Clinical course and cost assessment of infants with a first episode of acute bronchiolitis presenting to the emergency department: Data from the GUERANDE clinical trial. *Pediatric Pulmonology*, 56(12), 3802–3812. <https://doi.org/10.1002/ppul.25621>
- Chen, L., Shi, M., Deng, Q., Liu, W., Li, Q., Ye, P., Yu, X., Zhang, B., Xu, Y., Li, X., Yang, Y., Li, M., Yan, Y., Xu, Z., Yu, J., Xiang, L., Tang, X., Wan, G., Cai, Q., ... Liu, H. (2020). A multi-center randomized prospective study on the treatment of infant bronchiolitis with interferon α 1b nebulization. *PLoS ONE*, 15(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228391>
- Cunningham, S., Piedra, P. A., Martinon-Torres, F., Szymanski, H., Brackeva, B., Dombrecht, E., Detalle, L., Fleurinck, C., Piedra, P. A., Verhulst, S., Matthijs, I., Proesmans, M., Goetghebuer, T., Bosheva, M., Dosev, S., Nikolova, O., Chakarova, P., Wu Hupat, E., Mesa Monsalve, J., ... Warachit, B. (2021). Nebulised ALX-0171 for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in hospitalised children: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(1), 21–32. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30320-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30320-9)
- Díez-Domingo, J., Pérez-Yarza, E. G., Melero, J. A., Sánchez-Luna, M., Aguilar, M. D., Blasco, A. J., Alfaro, N., & Lázaro, P. (2014). Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infectious Diseases*, 14(1), 544. <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0544-x>
- DR. Contreras P. Huascar Gabriel, & DR. Donoso L. Luis Stalin. (2012). *Factores de riesgo y manejo de pacientes hospitalizados con bronquiolitis por virus sincitial respiratorio y bronquiolitis no virus sincitial respiratorio en el servicio de pediatría del Hospital Metropolitano de Quito-Ecuador, durante el periodo de junio del 2011 y julio del 2012* [Tesis para obtención del título de especialista en pediatría]. Pontificia Universidad Católica Del Ecuador.

- Dumas, O., Mansbach, J. M., Jartti, T., Hasegawa, K., Sullivan, A. F., Piedra, P. A., & Camargo, C. A. (2016). A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children. *Thorax*, *71*(8), 712–718. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208535>
- Elesh, H., El-khaleegy, H., & elsamanoudy, M. (2021). Efficacy of Nebulized Hypertonic Saline 3% in comparison to Nebulized Normal Saline 0.9% in Children with Acute Bronchiolitis. *International Journal of Medical Arts*, *3*(3), 1584–1588. <https://doi.org/10.21608/ijma.2021.42037.1162>
- Elliott, S. A., Gaudet, L. A., Fernandes, R. M., Vandermeer, B., Freedman, S. B., Johnson, D. W., Plint, A. C., Klassen, T. P., Allain, D., & Hartling, L. (2021). Comparative Efficacy of Bronchiolitis Interventions in Acute Care: A Network Meta-analysis. *Pediatrics*, *147*(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-040816>
- Everard, M. L., Hind, D., Ugonna, K., Freeman, J., Bradburn, M., Cooper, C. L., Cross, E., Maguire, C., Cantrill, H., Alexander, J., & McNamara, P. S. (2014a). SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. *Thorax*, *69*(12), 1105–1112. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205953>
- Everard, M. L., Hind, D., Ugonna, K., Freeman, J., Bradburn, M., Cooper, C. L., Cross, E., Maguire, C., Cantrill, H., Alexander, J., & McNamara, P. S. (2014b). SABRE: a multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis. *Thorax*, *69*(12), 1105–1112. <https://doi.org/doi:10.1136/thoraxjnl-2014-205953>
- Felipe Villalobos, A., Balaguer Gargallo, M., Alejandro Galobardes, C., Esteban Torné, E., Alsina Manrique de Lara, L., Muñoz-Almagro, C., Esther Esteban Torné, M., José Cambra Lasasosa, F., & Jordan Garcia, I. (2021). Randomized trial: inflammatory response to corticoids versus placebo in moderate and severe bronchiolitis. COTHEB study. *Revista Cubana de Pediatría*, *93*(4), e1351. <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1351>

- Fernandes, R. M., Plint, A. C., Terwee, C. B., Sampaio, C., Klassen, T. P., Offringa, M., & van der Lee, J. H. (2015). Validity of Bronchiolitis Outcome Measures. *Pediatrics*, *135*(6), e1399–e1408. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3557>
- Flores, P., Mendes, A. L., & Neto, A. S. (2016). A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis in hospitalized infants. *Pediatric Pulmonology*, *51*(4), 418–425. <https://doi.org/10.1002/ppul.23306>
- Florin, T. A., Plint, A. C., & Zorc, J. J. (2017). Viral bronchiolitis. *The Lancet*, *389*(10065), 211–224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30951-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30951-5)
- Florin, T. A., Shaw, K. N., Kittick, M., Yakscoe, S., & Zorc, J. J. (2014). Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in the emergency department: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, *168*(7), 664–670. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.5306>
- Friedman, J. N., Rieder, M. J., & Walton, J. M. (2014). Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring, and management of children one to 24 months of age. *Paediatrics & Child Health*, *19*(9), 485–491. <https://doi.org/10.1093/pch/19.9.485>
- Ghazaly, M., & Nadel, S. (2018). Overview of prevention and management of acute bronchiolitis due to respiratory syncytial virus. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *16*(12), 913–928. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1543589>
- González Bellido, V., Velázquez Baza, V., Esteo, M. del C. J., Carballo, R. G., Colombo, A., Zaldívar, J. N. C., & Donadio, M. V. F. (2021). Safety of airway clearance combined with bronchodilator and hypertonic saline in non-hospitalized infants with acute bronchiolitis. *Archives de Pédiatrie*, *28*(8), 707–711. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2021.09.007>

- Goralski, J. L., Wu, D., Thelin, W. R., Boucher, R. C., & Button, B. (2018). The “in vitro” effect of nebulised hypertonic saline on human bronchial epithelium. *European Respiratory Journal*, *51*(5), 1702652. <https://doi.org/10.1183/13993003.02652-2017>
- Grewal, S., Ali, S., McConnell, D. W., Vandermeer, B., & Klassen, T. P. (2009). A Randomized Trial of Nebulized 3% Hypertonic Saline With Epinephrine in the Treatment of Acute Bronchiolitis in the Emergency Department. In *Arch Pediatr Adolesc Med* (Vol. 163, Issue 11). <http://archpedi.jamanetwork.com/>
- Hasan, N., Ahmed, F., Tanzih Sultana, A., Naim Hossain Ratan, M., Saiful Islam, M., Halder, K., Afroze Tisha, S., & Kamrul Hasan, M. (2022). A Comparative Study of Nebulized 3% Hypertonic Saline Versus Nebulized Adrenaline in The Treatment of Acute Bronchiolitis. *Annals of International Medical and Dental Research*, *8*(4), 131–143. <https://doi.org/10.53339/aimdr.2022.8.4.16>
- Hasegawa, K., Goto, T., Hirayama, A., Laham, F. R., Mansbach, J. M., Piedra, P. A., & Camargo, C. A. (2019). Respiratory Virus Epidemiology Among US Infants With Severe Bronchiolitis: Analysis of 2 Multicenter, Multiyear Cohort Studies. *Pediatric Infectious Disease Journal*, *38*(8), e180–e183. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002279>
- Hasegawa, K., Tsugawa, Y., Brown, D. F. M., Mansbach, J. M., & Camargo, C. A. (2013). Trends in Bronchiolitis Hospitalizations in the United States, 2000–2009. *Pediatrics*, *132*(1), 28–36. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3877>
- Hassan Alatwani, S., Almusway, Z. M., & Hakim Hadi Alwaeli, S. (2021). Application of nebulized 3% hypertonic saline in comparison to conventional therapy for treatment of bronchiolitis and effective on hospital duration of patient. *Current Pediatrics Review*, *25*(11), 1093–1098. www.currentpediatrics.com

- Heikkilä, P., Renko, M., & Korppi, M. (2018). Hypertonic saline inhalations in bronchiolitis—A cumulative meta-analysis. In *Pediatric Pulmonology* (Vol. 53, Issue 2, pp. 233–242). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ppul.23928>
- Hmar, L., Brahmacharimayum, S., Golmei, N., Moirangthem, M., & Chongtham, S. (2021). Comparison of 3% saline versus normal saline as a diluent for nebulization in hospitalized children with acute bronchiolitis: A randomized clinical trial. *JMS - Journal of Medical Society*, 34(2), 86–90. https://doi.org/10.4103/jms.jms_43_20
- Hossain, R. M., Shams, S., Kader, A., Pervez, M., Bhuiyan, M. F. H., Hasan, M. M., & Mollah, M. A. H. (2022). Efficacy of nebulized hypertonic saline versus normal saline and salbutamol in treating acute bronchiolitis in a tertiary hospital: a randomized control trial. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 9(6), 523. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20221331>
- Huijghebaert, S., Hoste, L., & Vanham, G. (2021). Essentials in saline pharmacology for nasal or respiratory hygiene in times of COVID-19. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77, 1275–1293. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03102-3/Published>
- Ipek, I. O., Yalcin, E. U., Sezer, R. G., & Bozaykut, A. (2011). The efficacy of nebulized salbutamol, hypertonic saline, and salbutamol/hypertonic saline combination in moderate bronchiolitis. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 24(6), 633–637. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2011.09.004>
- Iramain, R., Jara, A., Coronel, J., Cardozo, L., Bogado, N., Morinigo, R., & Lopez-Herce, J. (2016). Treatment with hypertonic saline in hospitalized infants with acute bronchiolitis. *Pediatría (Asunción)*, 43(1), 45–51. <https://doi.org/10.18004/ped.2016.abril.45-51>
- Islam Bhuiyan, M. N., Mostafa Sarwar, G., Yasmin, M., Ahemmed Khan, M. A., & Umme Asha, R. (2020). Comparative Efficacy of Nebulised 3% Sodium Chloride Versus 0.9% Sodium Chloride

Plus Salbutamol Solution in the Treatment of Acute Bronchiolitis. *Journal of Army Medical College Chattogram*, 3(2), 6–10.

Jaquet-Pilloud, R., Verga, M. E., Russo, M., Gehri, M., & Pauchard, J. Y. (2020). Nebulised hypertonic saline in moderate-to-severe bronchiolitis: A randomised clinical trial. *Archives of Disease in Childhood*, 105(3), 236–240. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317160>

Jartti, T., Smits, H. H., Bønnelykke, K., Bircan, O., Elenius, V., Konradsen, J. R., Maggina, P., Makrinioti, H., Stokholm, J., Hedlin, G., Papadopoulos, N., Ruszczynski, M., Ryczaj, K., Schaub, B., Schwarze, J., Skevaki, C., Stenberg-Hammar, K., & Feleszko, W. (2019). Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy*, 74(1), 40–52. <https://doi.org/10.1111/all.13624>

Kanjanapradap, T., Deerojanawong, J., Sritippayawan, S., & Prapphal, N. (2018). Does nebulized hypertonic saline shorten hospitalization in young children with acute viral wheezing? *Pediatric Pulmonology*, 53(2), 138–144. <https://doi.org/10.1002/ppul.23924>

Kashif Salman, M., Sohail Ashraf Muhammad, & Ahmad Ejaz. (2018). Comparison of 3.0 normal saline nebulization for acute bronchiolitis in children. *Journal of Postgraduate Medical Institute*, 32(2), 128–131. <https://www.jpmi.org.pk/index.php/jpmi/article/view/2221>

Keskin, O., Arik Yilmaz, E., Motzkus, C., Sackesen, C., Lilly, C. M., & Kalayci, O. (2018). The effect of montelukast on early-life wheezing: A randomized, double-blinded placebo-controlled study. *Pediatric Allergy and Immunology*, 29(1), 50–57. <https://doi.org/10.1111/pai.12822>

Khanal, A., Sharma, A., Basnet, S., Sharma, P. R., & Gami, F. C. (2015). Nebulised hypertonic saline (3%) among children with mild to moderately severe bronchiolitis - a double blind randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0434-4>

- Köse, S., Şehriyaroğlu, A., Esen, F., Özdemir, A., Kardaş, Z., Altuğ, U., Karakuş, E., Özcan, A., Kısaarslan, A. F., Elmalı, F., Torun, Y. A., & Köse, M. (2016). Comparing the efficacy of 7%, 3% and 0.9% saline in moderate to severe bronchiolitis in infants. *Balkan Medical Journal*, 33(2), 193–197. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2016.16840>
- Kumar, M., Bp, K., Mn, M., & Hb, M. (2013). Aerosolised hypertonic saline in hospitalized young children with acute bronchiolitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Pediatric Sciences*, 5(1), 174.
- Kuzik, B. A., Al Qadhi, S. A., Kent, S., Flavin, M. P., Hopman, W., Hotte, S., & Gander, S. (2007). Nebulized Hypertonic Saline in the Treatment of Viral Bronchiolitis in Infants. *Journal of Pediatrics*, 151(3). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.04.010>
- Kuzik, B. A., Flavin, M. P., Kent, S., Zielinski, D., Kwan, C. W., Adeleye, A., Vegsund, B. C., & Rossi, C. (2010). Effect of inhaled hypertonic saline on hospital admission rate in children with viral bronchiolitis: A randomized trial. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 12(6), 477–484. <https://doi.org/10.1017/S1481803500012690>
- Li, H., Song, Y., Chen, X., & Sun, H. (2022). Nursing Progress of Hypertonic Saline Inhalation in the Treatment of Infantile Bronchitis Based on Image Enhancement. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/5092969>
- Li, Y., Wang, X., Blau, D. M., Caballero, M. T., Feikin, D. R., Gill, C. J., Madhi, S. A., Omer, S. B., Simões, E. A. F., Campbell, H., Pariente, A. B., Bardach, D., Bassat, Q., Casalegno, J.-S., Chakhunashvili, G., Crawford, N., Danilenko, D., Do, L. A. H., Echavarria, M., ... Walker, G. (2022). Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10340), 2047–2064. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00478-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00478-0)

- Lorente Sánchez, S., Gimeno, R., Losilla, J. M., Garzón, S., & Vives, J. (2018). Benefits of the humidified low-flow oxygen therapy in infants with mild–moderate bronchiolitis. *Journal of Clinical Nursing*, 27(5–6), 1125–1133. <https://doi.org/10.1111/jocn.14140>
- Lowell, D. I., Lister, G., von Koss, H., & McCarthy, P. (1987). Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics*, 79(6), 939–945.
- Luo, Z., Fu, Z., Liu, E., Xu, X., Fu, X., Peng, D., Liu, Y., Li, S., Zeng, F., & Yang, X. (2011). Nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized children with moderate to severe viral bronchiolitis. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(12), 1829–1833. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03304.x>
- Luo, Z., Liu, E., Luo, J., Li, S., Zeng, F., Yang, X., & Fu, Z. (2010). Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatrics International*, 52(2), 199–202. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2009.02941.x>
- Mahmoudinezhad Dezfouli, S. M., Khoob bin Khoshnazar, S. S., Jafarnejad, S., Khosravi, S., Khoshnezhad Ebrahimi, H., & Rezai, M. (2018, February 25). Treatment of bronchiolitis: Evaluation of response to treatment and comparison of normal saline and hypertonic saline nebulizer in the bronchiolitis. *The 14th Annual Congress of Emergency Medicine of Iran*.
- Mandelberg, A., Tal, G., Witzling, M., Someck, E., Houri, S., Balin, A., & Priel, I. E. (2003). Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest*, 123(2), 481–487. <https://doi.org/10.1378/chest.123.2.481>
- MD Kliegman, R. M., MD Blum, N. J., MD MSCE Shah, S. S., MD St Geme, J. W., MD MBBS Tasker, R. C., MD MPH Wilson, K. M., & MD Behrman, R. E. (2020). *Nelson. Tratado de pediatría* (21st ed.). Elsevier España.

- Meissner, H. C. (2016). Viral Bronchiolitis in Children. *New England Journal of Medicine*, 374(1), 62–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1413456>
- Miraglia del giudice, M., Saitta, F., Leonardi, S., Capasso, M., Niglio, B., Chinellato, I., Decimo, F., Maiello, N., Capristo, C., Perrone, L., & Peroni, D. (2012). Effectiveness of nebulized hypertonic saline and epinephrine in hospitalized infants with bronchiolitis. *INTERNATIONAL JOURNAL OF IMMUNOPATHOLOGY AND PHARMACOLOGY*, 25(2), 485–491.
- Morikawa, Y., Miura, M., Furuhata, M. Y., Morino, S., Omori, T., Otsuka, M., Chiga, M., Obonai, T., Hataya, H., Kaneko, T., Ishikura, K., Honda, M., & Hasegawa, Y. (2018). Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial. *Pediatric Pulmonology*, 53(3), 358–365. <https://doi.org/10.1002/ppul.23945>
- Moustafa Zayed, O., El-deen Mohamad Mesbah, B., Ahmed Atwa, H., Mosad Handooka, N., & Taha Ismael, M. (2018). Short Term Effects of Nebulized Epinephrine as a Treatment of Viral Bronchiolitis. *EC Pulmonology and Respiratory Medicine*, 7(9), 620–624. <https://www.researchgate.net/publication/331589092>
- Mukherjee, S., Lindell, D. M., Berlin, A. A., Morris, S. B., Shanley, T. P., Hershenson, M. B., & Lukacs, N. W. (2011). IL-17–Induced Pulmonary Pathogenesis during Respiratory Viral Infection and Exacerbation of Allergic Disease. *The American Journal of Pathology*, 179(1), 248–258. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.03.003>
- Nadesalingam, A., Chen, J. H. K., Farahvash, A., & Khan, M. A. (2018). Hypertonic Saline Suppresses NADPH Oxidase-Dependent Neutrophil Extracellular Trap Formation and Promotes Apoptosis. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00359>

- Nasir, A., Rawi, R. M., Taib, F., & Awang, N. (2020). A Double Blind Randomized Controlled Trial Comparing Treatment with Nebulized 3% Hypertonic Saline Plus Salbutamol versus Nebulized 0.9% Saline Plus Salbutamol in Patients with Acute Bronchiolitis. *International Medical Journal*, 27(3), 304–307. <https://www.researchgate.net/publication/341984802>
- Nasr, S. Z., Strouse, P. J., Soskolne, E., Maxvold, N. J., Garver, K. A., Rubin, B. K., & Moler, F. W. (2001). Efficacy of Recombinant Human Deoxyribonuclease I in the Hospital Management of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Chest*, 120(1), 203–208. <https://doi.org/10.1378/chest.120.1.203>
- NCT01238848. (2010). *A Randomized Controlled Trial to Evaluate Efficacy of Nebulized Hypertonic Saline vs. Normal Saline in the Treatment of Hospitalized Children with Bronchiolitis*.
- Nikhileshwar, A., Suthar, M., Gohil, J., & Punasaval, P. (2022). Adrenaline Plus 3% NaCl vs. 3% NaCl by Nebulisation in Bronchiolitis in Children: A Prospective Randomized Study. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 14(10), 74–84. www.ijpcr.com
- O'Brien, S., Borland, M. L., Cotterell, E., Armstrong, D., Babl, F., Bauert, P., Brabyn, C., Garside, L., Haskell, L., Levitt, D., McKay, N., Neutze, J., Schibler, A., Sinn, K., Spencer, J., Stevens, H., Thomas, D., Zhang, M., Oakley, E., & Dalziel, S. R. (2019). Australasian bronchiolitis guideline. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 55(1), 42–53. <https://doi.org/10.1111/jpc.14104>
- Ojha, A., Mathema, S., Sah, S., & Aryal, U. (2014). A Comparative Study on Use of 3% Saline Versus 0.9% Saline Nebulization in Children with Bronchiolitis. *Article in Journal of Nepal Health Research Council*, 12(1), 39. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v0i0.435>
- Paca T. Marilu Rocio, & Paca P. Luis Olmedo. (2019). *Prevalencia de bronquiolitis en pacientes de 2 meses a 2 años de edad. Hospital General Ambato. Enero 2016 – agosto 2019* [Tesis de Titulación]. Universidad Nacional de Chimborazo.

- Pandit, S., Dhawan, N., & Thakur, D. (2013). Utility of Hypertonic Saline in the Management of Acute Bronchiolitis in Infants: A Randomised Controlled Study. *International Journal of Clinical Pediatrics*, 2(1), 24–29. <https://doi.org/10.4021/ijcp96w>
- Patil, A., & Bellad, R. M. (2019). Effectiveness of 7% versus 3% hypertonic saline nebulization in infants with acute bronchiolitis: A randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Critical Care*, 6(5), 21. <https://doi.org/10.21304/2019.0605.00527>
- Ratajczyk-Pekrul, K., Gonerko, P., & Peregud-Pogorzelski, J. (2016). The clinical use of hypertonic saline salbutamol in treatment of bronchiolitis. *Pediatrica Polska*, 91(4), 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.pepo.2016.04.006>
- Reisi, M., Afkande, N., Golmakani, H., & Khademian, M. (2018). Normal Saline vs. Hypertonic saline nebulization for acute bronchiolitis A randomized clinical trial 2018. *International Journal of Pediatrics*, 6(11), 8507–8516. <https://doi.org/10.22038/ijp.2018.31026.2739>
- Robinson, M., Hemming, A. L., Regnis, J. A., Wong, A. G., Bailey, D. L., Bautovich, G. J., King, M., & Bye, P. T. (1997). Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Thorax*, 52(10), 900–903. <https://doi.org/10.1136/thx.52.10.900>
- Rodriguez-Martinez, C. E., Sossa-Briceño, M. P., & Castro-Rodriguez, J. A. (2020). Direct medical costs of RSV-related bronchiolitis hospitalizations in a middle-income tropical country. *Allergologia et Immunopathologia*, 48(1), 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.04.004>
- Rodriguez-Martinez, C. E., Sossa-Briceño, M. P., & Nino, G. (2018). Systematic review of instruments aimed at evaluating the severity of bronchiolitis. *Paediatric Respiratory Reviews*, 25, 43–57. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.12.006>

- Saied, Y., Hamdy, H., Bazaraa, H., Rady, H., & Elanwary, S. (2018). Magnesium sulphate as an adjuvant therapy in critically ill infants and children presenting with wheezy chest in addition to standard treatment. *Acute Critical Care*, PA2321. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA2321>
- Saleem, M., Saleem, M., & Khurshid, A. (2020). Hypertonic saline versus normal saline nebulization in hospitalized children with acute bronchiolitis. *The Professional Medical Journal*, 27(12), 2734–2738. <https://doi.org/10.29309/tpmj/2020.27.12.4667>
- Sarhan, A., Saeed, N., Mostafa, A., & Osman, A. (2019). Vitamin D supplementation for acute bronchiolitis: a double-blind randomized controlled trial. *Alexandria Journal of Pediatrics*, 32(2), 61. https://doi.org/10.4103/ajop.ajop_28_19
- Sarrell, E. M., Tal, G., Witzling, M., Someck, E., Houry, S., Cohen, H. A., & Mandelberg, A. (2002). Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest*, 122(6), 2015–2020. <https://doi.org/10.1378/chest.122.6.2015>
- Schondelmeyer, A. C., Dewan, M. L., Brady, P. W., Timmons, K. M., Cable, R., Britto, M. T., & Bonafide, C. P. (2020). Cardiorespiratory and Pulse Oximetry Monitoring in Hospitalized Children: A Delphi Process. *Pediatrics*, 146(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3336>
- Schroeder, A. R., & Mansbach, J. M. (2014). Recent evidence on the management of bronchiolitis. *Current Opinion in Pediatrics*, 26(3), 328–333. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000090>
- Shahid, S., Javeed, A., & Wamiq, S. (2022). Outcome of Hypertonic Saline Versus Normal Saline in Children with Acute Bronchiolitis. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 16(9), 278–279. <https://doi.org/10.53350/pjmhs22169278>
- Sharma, B. S., Gupta, M. K., & Rafik, S. P. (2013). Hypertonic (3%) saline vs 0.93% saline nebulization for acute viral bronchiolitis a randomized controlled trial. *Indian Pediatrics*, 50, 743–747.

- Sharma, S., Jha, G., Kr Singh, B., Kumar, S., & Kumar, S. (2020). RCT Comparing 3% Hypertonic Saline & Normal Saline, When Given With L-Epinephrine Nebulisation in Management of Infants with Moderate to Severe Bronchiolitis. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) e-ISSN*, 19, 46–50. <https://doi.org/10.9790/0853-1904044650>
- Shinta Devi, N. L. P., Wanda, D., & Nurhaeni, N. (2019). The Validity of the Modified Tal Score and Wang Respiratory Score Instruments in Assessing the Severity of Respiratory System Disorders in Children. *Comprehensive Child and Adolescent Nursing*, 42(sup1), 9–20. <https://doi.org/10.1080/24694193.2019.1577921>
- Shobha Sapkota, Ammara Kaleem, Suffura Huma, Muhammad Aleem Ud-Din, Shabbir Ahmad, Sobia Shah Alam, & Admin. (2020). Comparison of 3% saline and 0.9% normal saline nebulization as diluent in children with bronchiolitis. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 1–10. <https://doi.org/10.47391/JPMA.569>
- Silver, A. H., Esteban-Cruciani, N., Azzarone, G., Douglas, L. C., Lee, D. S., Liewehr, S., Nazif, J. M., Agalliu, I., Villegas, S., Rhim, H. J. H., Rinke, M. L., & O'Connor, K. (2015). 3% Hypertonic saline versus normal saline in inpatient bronchiolitis: A randomized controlled trial. *Pediatrics*, 136(6), 1036–1043. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1037>
- Silver, A. H., & Nazif, J. M. (2019). Bronchiolitis. *Pediatrics In Review*, 40(11), 568–576. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0260>
- Singh, S., Masand, R., Sharma, G. L., & Mehta, S. (2020). Comparative efficacy of nebulization with 3% hypertonic saline and 0.9% normal saline in the management of acute bronchiolitis. *Indian J Child Health*, 7(4), 144–147.

- Slain, K. N., Shein, S. L., Stormorken, A. G., Broberg, M. C. G., & Rotta, A. T. (2018). Outcomes of Children With Critical Bronchiolitis Living in Poor Communities. *Clinical Pediatrics*, 57(9), 1027–1032. <https://doi.org/10.1177/0009922817740666>
- Sohail Shahzad, Safia Khan, Farhana Ahmad, Wahab Qadir, Zafar Iqbal Bhatti, & Muhammad Fakhar ul Zaman. (2022). Comparison of hypertonic-saline vs normal-saline nebulization in children with bronchiolitis. *The Professional Medical Journal*, 29(08), 1213–1217. <https://doi.org/10.29309/tpmj/2022.29.08.7019>
- Sposito, F., Northey, S., Mcnamara, P., & Hedrich, C. (2022). Hypertonic saline triggers inflammatory responses in THP-1 derived macrophages. *03.02 - Airway Cell Biology and Immunopathology*, 2490. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.2490>
- Tal, G. MD., Cesar, K. MD., Oron, A. M., Houry, S. M., Ballin, A. M., & Mandelberg, A. MD. (2006). Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay 2 years experience. *The Israel Medical Association Journal (IMAJ)*, 8, 169–173.
- Tapiainen, T., Aittoniemi, J., Immonen, J., Jylkkä, H., Meinander, T., Nuolivirta, K., Peltola, V., Salo, E., Seuri, R., Walle, S.-M., & Korppi, M. (2016). Finnish guidelines for the treatment of laryngitis, wheezing bronchitis, and bronchiolitis in children. *Acta Paediatrica*, 105(1), 44–49. <https://doi.org/10.1111/apa.13162>
- Tarequl Islam, K., Hossan Mollah, A., Matin, A., & Begum, M. (2018). Comparative Efficacy of Nebulized 3% Hypertonic Saline versus 0.9% Normal Saline in Children with Acute Bronchiolitis. *Bangladesh Journal of Child Health*, 42(2), 130–137. <https://doi.org/https://doi.org/10.3329/bjch.v42i3.39264>

- Teunissen, J., Hochs, A. H. J., Vaessen-Verberne, A., Boehmer, A. L. M., Smeets, C. C. J. M., Brackel, H., Van Gent, R., Wesseling, J., Logtens-Stevens, D., De Moor, R., Rosias, P. P. R., Potgieter, S., Faber, M. R., Hendriks, H. J. E., Janssen-Heijnen, M. L. G., & Loza, B. F. (2014). The effect of 3% and 6% hypertonic saline in viral bronchiolitis: A randomised controlled trial. *European Respiratory Journal*, *44*(4), 913–921. <https://doi.org/10.1183/09031936.00159613>
- University of Washington. (2019). *The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)*. GBD Compare. <http://ihmeuw.org/5vcs>
- Uysalol, M., Haşlak, F., Özünal, Z. G., Vehid, H., & Uzel, N. (2017). Rational drug use for acute bronchiolitis in emergency care. *Turkish Journal of Pediatrics*, *59*(2), 155–161. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2017.02.007>
- Wang, E. E., Milner, R., Allen, U., & Maj, H. (1992). Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: a factorial randomised trial. *Archives of Disease in Childhood*, *67*(3), 289–293. <https://doi.org/10.1136/adc.67.3.289>
- Wang, Z., Li, X., Sun, A., & Fu, X. (2019). Efficacy of 3% hypertonic saline in bronchiolitis: A meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7684>
- Wu, S., Baker, C., Lang, M. E., Schragar, S. M., Liley, F. F., Papa, C., Mira, V., Balkian, A., & Mason, W. H. (2014). Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, *168*(7), 657–663. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.301>
- Yasin, F., Afridi, Z. S., Mahmood, Q., Khan, A. A., Condon, S., & Khan, R. A. (2021). Role of nebulized epinephrine in moderate bronchiolitis: a quasi-randomized trial. *Irish Journal of Medical Science*, *190*(1), 239–242. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02293-5>
- Yu, J. F., Zhang, Y., Liu, Z. B., Wang, J., & Bai, L. P. (2022). 3% nebulized hypertonic saline versus normal saline for infants with acute bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis of

randomized controlled trials. *Medicine (United States)*, 101(43), E31270.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031270>

Zhang, L., Gunther, C. B., Franco, O. S., & Klassen, T. P. (2018). Impact of hypertonic saline on hospitalization rate in infants with acute bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*, 53(8), 1089–1095. <https://doi.org/10.1002/ppul.24066>

Zhang, L., Mendoza-Sassi, R. A., Wainwright, C., & Klassen, T. P. (2017). Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006458.pub4>

Apéndices

Apéndice A.

Figura A2.

Riesgo de sesgo: Revisión sobre cada elemento de riesgo de sesgo de todos los estudios incluidos presentado como porcentajes.

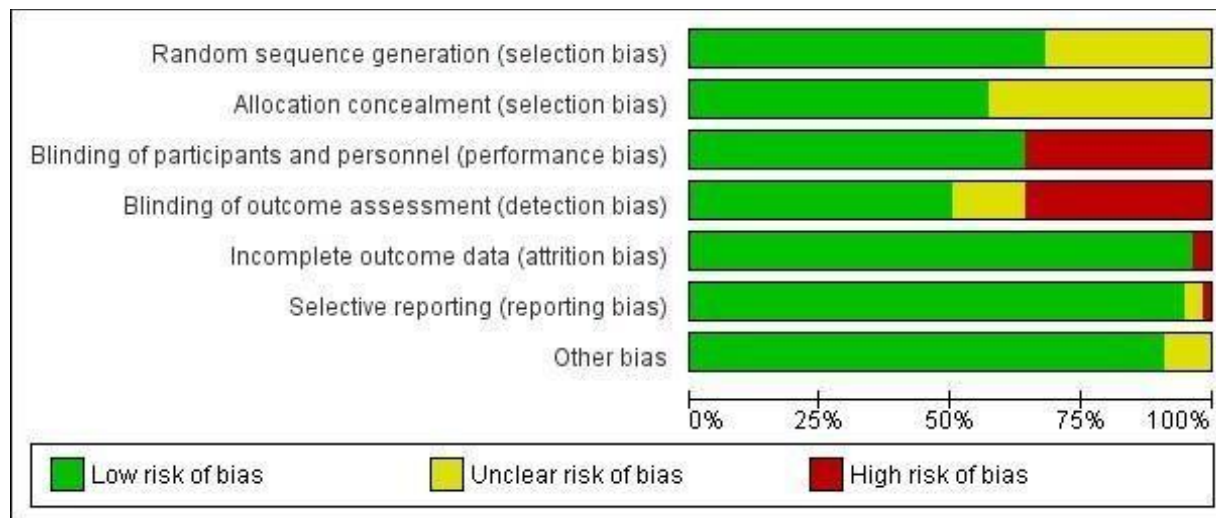


Figura A3

Funnel plot de la comparación entre: solución salina hipertónica 3% vs Solución salina 0,9%, resultado primario sobre días de hospitalización.

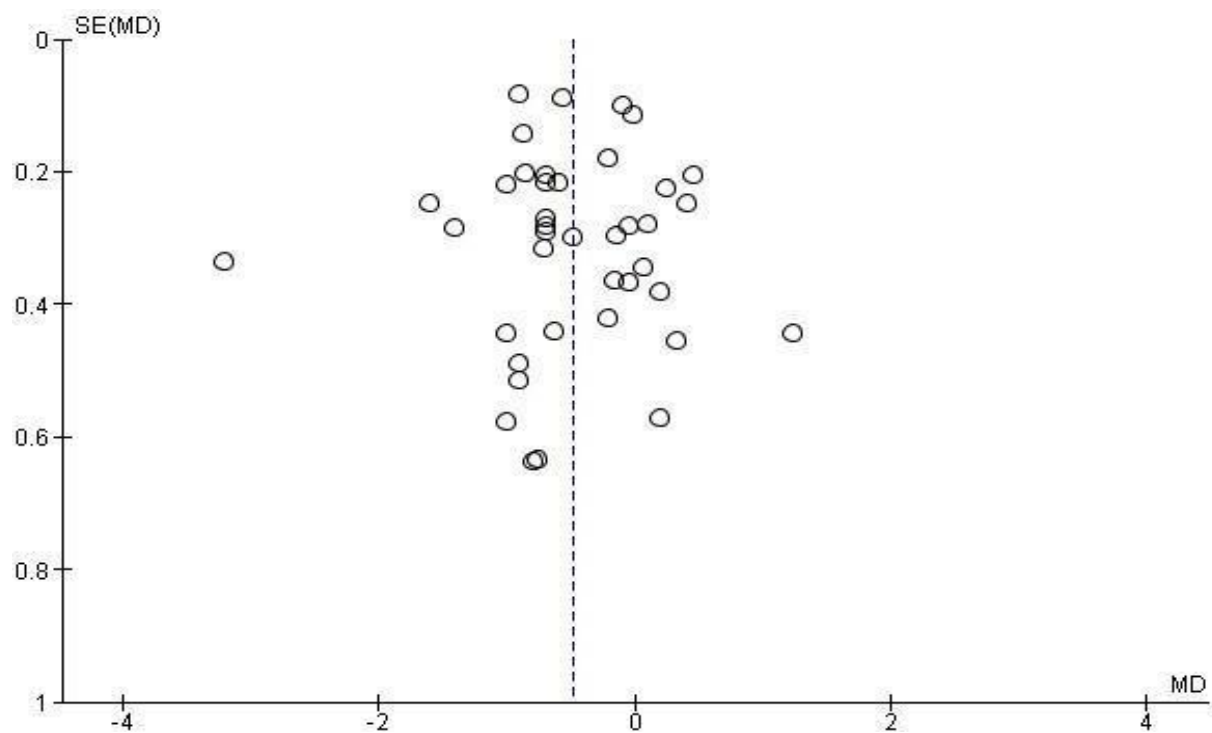


Figura A4.

Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada ítem 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
Abul Khayer et al., 2021	?	+	+	?	+	+	?
Al-Ansari et al., 2010	+	+	+	+	+	+	+
Ali et al., 2022	+	?	+	+	+	+	?
Angoulvant et al., 2017	+	+	+	+	+	+	+
Anil et al., 2010	+	?	+	+	+	+	+
Arita Rivera et al., 2021	+	?	+	+	+	?	+
Bashir et al., 2018	+	+	+	+	+	+	+
Beal et al., 2019	+	+	+	+	+	+	+
Elesh et al., 2021	?	?	+	+	+	+	+
Everard et al., 2014	+	+	+	+	+	+	+
Flores et al., 2016	+	+	+	+	+	+	+
Florin et al., 2014	+	+	+	+	+	+	+
Grewal et al., 2009	+	+	+	+	+	+	+
Hasan et al., 2022	?	?	+	+	+	+	+
Hassan Alatwani et al., 2021	?	?	+	+	+	+	+
Hmar et al., 2021	?	?	+	+	+	+	+
Hossain et al., 2022	?	?	+	+	+	+	?
Ipek et al., 2011	?	?	+	?	+	+	+
Iramain, 2016	+	+	+	+	+	+	+
Islam Bhuiyan et al., 2020	+	?	+	+	+	+	+
Jaquet-Pilloud et al., 2020	+	?	+	+	+	+	+
Kanjanapradap et al., 2018	+	+	+	+	+	+	+
Kashif Salman et al., 2018	+	?	+	+	+	+	+
Khanal et al., 2015	+	+	+	+	+	+	+
Köse et al., 2016	+	?	+	?	+	+	+
Kumar et al., 2013	+	?	+	?	+	+	+
Kuzik et al., 2007	+	+	+	+	+	+	+
Kuzik et al., 2010	+	+	+	+	+	+	+
Luo et al., 2010	?	+	+	+	+	+	+
Luo et al., 2011	+	+	+	+	+	+	+
Mandelberg et al., 2003	+	+	+	+	+	+	+
Miraglia del giudice et al., 2012	+	?	+	+	+	+	+
Morikawa et al.2018	+	+	+	+	+	+	+
Moustafa Zayed et al., 2018	?	?	+	+	+	+	+
Nasir et al., 2020	+	+	+	+	+	+	+
NCT01238848	?	?	+	+	+	+	+
Nikhileshwar et al., 2022	?	?	+	?	+	+	+
Ojha et al., 2014	+	+	+	+	+	+	+
Pandit et al., 2013	+	+	+	+	+	+	+
Patil & Bellad, 2019	+	+	+	?	+	+	+
Ratajczyk-Pekrul et al., 2016	+	?	+	+	+	+	+
Reisi et al., 2018	+	+	+	+	+	+	+
Saleem et al., 2020	?	+	+	+	+	+	+
Sarrell et al., 2002	?	+	+	+	+	+	+
Shahid et al., 2022	+	?	+	+	+	+	+
Sharma et al., 2013	+	+	+	+	+	+	+
Sharma et al., 2020	+	?	+	?	+	+	+
Silver et al., 2015	+	+	+	+	+	+	+
Singh et al., 2020	+	+	+	+	+	+	+
Sohail Shahzad et al., 2022	?	?	+	+	+	+	?
Tal et al., 2008	?	+	+	+	+	+	+
Tarequl Islam et al., 2018	+	+	+	+	+	?	?
Teunissen et al., 2014	?	+	+	+	+	+	+
Uysalol et al., 2017	?	?	+	?	+	+	+
Wu et al., 2014	+	+	+	+	+	+	+
Yasin et al., 2021	?	?	+	+	+	+	+

Apéndice B

Evaluación del riesgo de sesgo por estudio.

Tabla B1

Evaluación de riesgo de sesgo (Abul Khayer et al., 2021)

Métodos:	Características del estudio: Randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Hospital Colegio Médico pediátrico Sylhet MAG Osmant. Tamaño muestral: 182 pacientes Randomizados: G1:91 en grupos de SSH 3%, G2: 91 con SSF 0.9% + SLB Completaron el estudio: 90 en grupo de SSH 3%, 91 con SSF 0.9% + SLB. Género (niños): 68.9% en el grupo SSH 3%, 68.1% en grupo 0.9 % + SLB Edad: 11,1 meses en SSH 3%, 9.3 meses en SSF 0.9% + SLB. Criterios de inclusión: No indica cuales son los criterios. Criterios de exclusión: No indica cuales son los criterios.
<i>Evaluación de riesgos de Cochrane</i> Intervención:	Grupo intervención: 3 ml de SSH 3%. Grupo control: 3 ml de SSF 0.9% más salbutamol Administración: Cada 8 horas hasta el alta. No especifica el tipo de nebulizador utilizado.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-no especifica) Síntomas clínicos
Otros:	Virología: No

Autor, año: Abul Khayer, 2021	Título: Comparison of Physical Findings and Clinical Improvement of Nebulized Hypertonic Saline Solution after Hospital Stay	
Crterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	No indica como se realizó.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Por aleatorización sistemática simple. Se asignó un código.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No se menciona si fueron o no enmascarados.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Después de la primera dosis de nebulización un paciente del grupo 1 se deterioró y fue excluido.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados en favor de un objetivo.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Sin criterios de inclusión y exclusión.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro

Tabla B2:*Evaluación de riesgo de sesgo (Al-Ansari et al., 2010)*

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Hospital General Centro de Emergencia Pediátrico de Hamad. Tamaño muestral: 171 participantes. Randomizados: 56 participantes en grupo SSF 0.9%, 57 en el grupo de SSH 5%, 58 participantes en grupo SSH 3%. Completaron el estudio: 56 participantes en grupo SSF 0.9%, 57 en el grupo de SSH 5%, 58 participantes en grupo SSH 3%. Género (niños): 59.1% Edad: 3.1 meses en el grupo global, rango entre 9 días a 14.7 meses. Criterios de inclusión: Historial de pródromo viral del tracto respiratorio superior, seguido de sibilancias o crepitantes a la auscultación y un score de Wang mayor o igual a cuatro. Criterios de exclusión: Prematuridad (<34 sem), historial previo de sibilancias, uso de corticoides 48 horas previas, obnubilación o insuficiencia respiratoria que necesite de UCI, antecedente de apnea 24 horas previas a la admisión, saturación de oxígeno <85 AA, antecedente de enfermedad pulmonar crónica o cardíaca congénita, inmunodeficiencia.
Intervención:	Grupo intervención 1: 5 ml de SSH 3% más 1.5 ml de epinefrina Grupo intervención 2: 5 ml de SSH 5% más 1.5 ml de epinefrina. Grupo intervención 3: 5 ml de SSH 0.9% más 1.5 ml de epinefrina. Administración: Cada 4 horas hasta el alta. Por máscara facial por oxígeno presurizado a 10 litros/min.
Objetivos:	Score de severidad. Admisiones en UCI. Readmisiones. Tiempo de estancia hospitalaria. Terapia adicional.
Otros:	Virología: Si

Autor, año: Al-Ansari et al., 2010	Título: Nebulized 5% or 3% Hypertonic or 0.9% Saline for Treating Acute bronchiolitis in Infants.	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Números aleatorios y sobres sellados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Generado por computadora	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Se describen las exclusiones y las razones.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B3

Evaluación de riesgo de sesgo (Ali et al., 2022)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: departamento de pediatría Hospital Memorial Fátima. Tamaño muestral: 120 participantes. Randomizados: 60 pacientes en grupo SSH 3%, 60 pacientes en grupo Slb. Completaron el estudio: 60 pacientes en grupo SSH 3%, 60 pacientes en grupo Slb. Género (niños): 50.83% Edad: 13.5 meses en grupo salbutamol y 12.4 meses en SSH 3%. Criterios de inclusión: Niño de 1 a 2 meses de edad con bronquiolitis aguda con un score clínico de severidad para bronquiolitis de 4 a 8. Criterios de exclusión: Saturación de oxígeno < 85% aa, enfermedad cardíaca crónica, pretérmino o bajo peso al nacer menor a 2500 gramos.
Intervención:	Grupo intervención: No especifica dosis de SSH 3%. Grupo control: No especifica dosis de salbutamol. Administración: Una sola dosis. No menciona el tipo de nebulizador usado.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-no específica). Score de severidad. Frecuencia respiratoria.
Otros:	Virología: No

Autor, año: Ali, 2022	Título: Comparison of Hypertonic Saline vs Salbutamol in Normal Saline Nebulization in Children with Bronchiolitis	
Crterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Generado por computadora.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Aleatorización no consecutiva, por tablas. No especifica más.	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No es enmascarado.	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No es enmascarado.	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Se analiza la totalidad de la muestra, pero no se describe.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	No se especifica intervalo de intervenciones.	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro

Tabla B4

Evaluación de riesgo de sesgo (Angoulvant et al., 2017)

Métodos:	Características del estudio: Randomizado, doble ciego, paralelos, controlado.
Participantes:	Localización: Multicéntrico, 24 salas de emergencia de Francia. Tamaño muestral: 777 participantes. Randomizados: 387 en el grupo de SSH 3%, 390 en grupo en SSF 0.9%. Completaron el estudio: 385 en el grupo SSH 3%, 387 en grupo en SSF 0.9%. Género (niños): 60.2% Edad: 3 meses en el grupo global. Criterios de inclusión: Ingreso a emergencia por bronquiolitis definida como: historial previo de infección respiratoria alta, acompaña de sibilancias o crepitantes a la auscultación y dificultad respiratoria. Dificultad respiratoria definida como: condición general alterada, alimentación reducida o FR >50 rpm, Sat <95% despierto. Criterios de exclusión: Prematuros (<37 sem), condición neurológica, inmunológica, cardíaca o pulmonar crónica previa, malformación torácica, nebulización previa de SSH, incapacidad de comunicarse con los familiares como barrera de lenguaje, pacientes críticos que necesitan admisión a UCI.
Intervención:	Grupo intervención: 4 ml de SSH 3%. Grupo control: 4 ml de SSF 0.9% Administración: 2 nebulizaciones cada 20 min. Nebulizador de tipo jet por máscara facial con flujo de oxígeno a 6 litros por minuto.
Objetivos:	Tasa de hospitalización. Score de severidad. Duración de los síntomas. Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-no específica). Eventos adversos.
Otros:	Virología: Si

Autor, año: Angoulvant, 2017	Título: Effect of nebulized hypertonic saline treatment in emergency departments on the hospitalization rate for acute bronchiolitis: A randomized clinical trial	
	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Generado por computadora, en bloque de 4.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Las intervenciones eran de iguales características.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	1 fue admitido a UCIP, 6 recibieron SSH en lugar de SSF por error humano, 5 fueron incapaces de localizar después del día 3 (2 en SSH y 3 en SSF)	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B5

Evaluación de riesgo de sesgo (Anil et al., 2010)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, múltiples grupos, controlado.
Participantes:	Localización: departamento de emergencia del hospital de enseñanza e investigación Tepecik. Tamaño muestral: 190 pacientes. Randomizados: Grupo 1: con 38 pacientes, grupo 2 con 39 pacientes, grupo 3 con 36 pacientes, grupo 5 con grupo 37. Completaron el estudio: 4 niños fueron excluidos del estudio. Género (niños): 65.1%. Edad: 9.5 meses con rango entre 1.5 hasta 24 meses. Criterios de inclusión: Niños con síntomas de infección respiratoria alta, acompañado de sibilancias bilaterales o crepitantes, a la auscultación. Además de un score de severidad clínica entre uno y nueve. Criterios de exclusión: Prematuridad, fibrosis quística, historial previo de sibilancias, dermatitis atópica, rinitis alérgica o asma, saturación < 85% aa, score de severidad > 9, alteración de la conciencia, insuficiencia respiratoria progresiva que requiera ventilación mecánica, uso de broncodilatadores o esteroides en las dos semanas previas.
Intervención:	Grupo 1: 1.5 mg de epinefrina en 4 ml de SSF 0.9%. Grupo 2: 1.5 mg de epinefrina en 4 ml de SSH 3%. Grupo 3: 2.5 mg de salbutamol en 4 ml de SSF 0.9%. Grupo 4: 2.5 mg de salbutamol en 4 ml de SSH 3%. Grupo 5: 4 ml de SSF 0.9% Administración: 2 nebulizaciones separadas en 30 min. Nebulizador Medicaid con máscara facial y flujo de oxígeno a 6 litros por minuto.
Objetivos:	Tasa de admisión hospitalaria. Score de severidad.

	Saturación de oxígeno. Frecuencia cardíaca. Eventos adversos. Tasas de readmisión.
Otros:	Virología: No

Autor, año: Anil et al., 2010	Título: High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol-normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis	
Crterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por programa de computadora	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Soluciones de apariencia idéntica. No proporciona otros detalles.	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	No se reportan exclusiones.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B6

Evaluación de riesgo de sesgo (Arita Rivera et al., 2021)

Métodos:	Características del estudio: Cuasi-randomizado, open label, paralelos, controlado.
Participantes:	Localización: Hospital Mario Catarino Rivas Tamaño muestral: 30 pacientes. Randomizados: 14 pacientes en grupo SSH+E, 12 pacientes en grupo SSH. Completaron el estudio: 13 pacientes en grupo SSH+E, pacientes en SSH. Género (niños): 34.6% Edad: Media global de 5.69 meses. 7 meses en SSH+E y 6 meses en SSH. Criterios de inclusión: Diagnóstico clínico de bronquiolitis aguda, definido como episodio de dificultad respiratoria con sibilancias o crepitantes con antecedente de cuadro previo de infección de vía aérea superior. Con cuadro clínico leve según score clínico Woods Downes Ferres. Criterios de exclusión: Lactantes >2 años, enfermedad cardiorrespiratoria crónica, lactantes con manejo con salbutamol-esteroides, necesidad de UCIP, enfermedad grave o reacción adversa al medicamento.
Intervención:	Grupo A: 1 ml de epinefrina 1:1000 en 3 ml de SSH 3%.

	Grupo B: 3 ml de SSH 3%. Administración: 3 veces de forma continua durante una hora, 1 cada 20 minutos, seguido de 1 nebulización cada 4 horas.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta). Score de severidad. Saturación de oxígeno. Oxígeno suplementario. Eventos adversos.
Otros:	Virología: No

Autor, año: Arita Rivera, 2021	Título: Eficacia y seguridad de solución salina hipertónica nebulizada con o sin epinefrina en el manejo de bronquiolitis aguda	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por orden de llegada. Aleatorización manual.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Cuasi randomizado por orden de llegada. No especifica más.	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No existió enmascaramiento.	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No se cegó a los evaluadores.	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	4 pacientes, 1 del grupo de SSH +E y 3 de SSH sola, abandonaron, por medicamentos no incluidos y falta de consentimiento.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	Uno de los gráficos que corresponde a los objetivos descritos no se describe en el texto.	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro
Otros sesgos	Ninguno	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B7

Evaluación de riesgo de sesgo (Bashir et al., 2018)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Hospital terciario de enseñanza. Tamaño muestral: 189 pacientes Randomizados: 96 pacientes en grupo SSH, 93 pacientes en grupo SSF. Completaron el estudio: 95 pacientes en grupo SSH, 89 pacientes en grupo SSF. Género (niños): 64.3% en grupo SSH, 69.9% en grupo SSF. Edad: 4 meses.

	<p>Criterios de inclusión: Lactantes sin patología previa con primer episodio de infección respiratoria con sibilancias, con infección respiratoria alta previa (coriza, tos, fiebre), y score clínico entre 4-8 pts.</p> <p>Criterios de exclusión: Episodio previo de sibilancias, enfermedad cardiopulmonar crónica, inmunodeficiencia, estado crítico que requiera admisión en UCIP, prematuridad <34 sem, historial de administración de SSH en las últimas 12 horas.</p>
Intervención:	<p>Grupo intervención: 4 ml de SSH 3%.</p> <p>Grupo control: 4 ml de SSF 0.9%.</p> <p>Administración: Cada 2 horas por 3 dosis, seguido de cada 4 horas por 6 dosis y cada 6 horas hasta el alta. No especifica que nebulizador usaron.</p>
Objetivos:	<p>Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios).</p> <p>Score de severidad.</p> <p>Hallazgos en RX.</p> <p>Eventos adversos.</p>
Otros:	Virología: No

Autor, año: Bashir, 2018	Título: Comparative study of 3% hypertonic saline nebulisation versus 0.9% normal saline nebulisation for treating acute bronchiolitis	
	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por computadora, por secuencia numérica aleatoria.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Los componentes de las intervenciones eran idénticos.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	1 paciente del grupo de SSH y 4 de SSF, fueron excluidos por empeoramiento del cuadro clínico o el puntaje de score de severidad, pero fueron incluidos en el análisis final como tratamiento fallido.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se esconden resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B8*Evaluación de riesgo de sesgo (Beal et al., 2019)*

Métodos:	Características del estudio: Randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Sala de emergencia, Hospital Universitario Grenoble Alpes. Tamaño muestral: 116 participantes. Randomizados: 59 en grupo SSF 0.9%, 57 en grupo SSH 3%. Completaron el estudio: 50 en grupo SSF 0.9%, 53 en grupo SSH 3%. Género (niños): 65.51%. Edad: en la muestra global media de 4.2 meses. Criterios de inclusión: Lactantes < 12 m que ingresan por sala de emergencia, por bronquiolitis moderada, según la escala de Wang (4-9pts). Bronquiolitis se definió como el primer o segundo episodio de tos con aumento del trabajo respiratorio, sibilancias o crepitantes, seguido de infección del tracto respiratorio. Criterios de exclusión: Enfermedad cardiopulmonar crónica, enfermedades neurológicas, prematuros <34 sem, antecedente de asma (3 o más episodios de sibilancias), bronquiolitis severa con score de Wang >9 pts., Sat <85%, admisión en UCIP en las primeras 24 horas, tratamiento con corticoides inhalados y broncodilatadores.
Intervención:	Grupo intervención: 4 ml de SSH 3% Grupo control: 4 ml de SSF 0.9% Administración: Una nebulización a todos los participantes antes de la randomización y posterior a esto cada 8 horas por las siguientes 48 horas. Nebulizador de tipo aerosol con máscara facial, con flujo de oxígeno de 6-8 litros por minuto.
Objetivos:	Score de severidad. Tiempo de estancia hospitalaria (admisión-criterios). Oxígeno suplementario. Nutrición enteral por tubo NG. Eventos adversos.
Otros:	Virología: No

Autor, año: Beal, 2019	Título: Nebulized hypertonic saline 3% for 1 versus 3 days in hospitalized bronchiolitis: A blinded non-inferiority randomized controlled trial	
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Explicación breve	Riesgo
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Por generador de números al azar por bloques, a razón 1:1.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
	Intervención preparada por personal externo al estudio y de características similares.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	6 pacientes del grupo de SSF y 7 del grupo SSH fueron excluidos por presentar resultados adversos. 50 en SSF y 53 en SSH. 1 paciente fue excluido después de la randomización por transferencia a UCIP antes de recibir el tratamiento.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	Se describen todos los resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B9

Evaluación de riesgo de sesgo (Elesh et al., 2021)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	<p>Localización: Hospital Universitario Al-Azhar</p> <p>Tamaño muestral: 90 pacientes.</p> <p>Randomizados: 45 pacientes en grupo SSH 3% y 45 pacientes en grupo SSF 0.9%</p> <p>Completaron el estudio: 45 pacientes en grupo SSH 3% y 45 pacientes en grupo SSF 0.9%</p> <p>Género (niños): 54.4%</p> <p>Edad: 5.3 meses en grupo SSH y 5.1 meses en grupo SSF.</p> <p>Criterios de inclusión: Niños con bronquiolitis que fueron hospitalizados. Definida como conjunto de signos y síntomas en < 2 años, con antecedente de infección respiratoria superior con tos o rinitis, seguida de taquipnea, sibilancias, rales, uso de músculos accesorios y aleteo nasal. Criterios para hospitalización: apnea, Sat < 92% al aa, intolerancia oral, y dificultad respiratoria persistente.</p> <p>Criterios de exclusión: Historial previo de asma, atopia, prematuridad, enfermedad crónica cardiopulmonar o neurológica, cuadro clínico crítico que necesite de Ventilación Mecánica, uso de esteroides o broncodilatador previos a la hospitalización, evidencia radiológica de neumonía.</p>
Intervención:	<p>Grupo intervención: 4 ml de SSH 3%</p> <p>Grupo control: 4 ml de SSF 0.9%</p>

	Administración: Cada 6 horas hasta el alta. Nebulizador de tipo aire comprimido.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios). Oxígeno suplementario. Score de severidad. Eventos adversos. Duración síntomas.
Otros:	Virología: No

Autor, año: Elesh, 2021	Título: Efficacy of Nebulized Hypertonic Saline 3% in comparison to Nebulized Normal Saline 0.9% in Children with Acute Bronchiolitis	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	No describe el método.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	No describe el método.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Se evalúa la totalidad de la muestra, pero no describe.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Ninguno	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro

Tabla B10

Evaluación de riesgo de sesgo (Everard et al., 2014b)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Diez centros pediátricos de Reino Unido. Tamaño muestral: 317 pacientes Randomizados: 158 en grupo SSH 3% y 159 en grupo cuidado de soporte. Completaron el estudio: 142 en grupo SSH 3% y 149 en grupo de cuidado de soporte. Género (niños): 49.84% Edad: 3.3 meses en grupo SSH y 3.4 meses en grupo cuidado de soporte. Criterios de inclusión: Menores de un año con necesidad de oxígeno suplementario por Sat < 92%, diagnóstico clínico de bronquiolitis que fue definido como una aparente infección respiratoria alta con obstrucción de las vías aéreas que se manifiestan como hiperinsuflación, taquipnea, retracción subcostal, crepitantes en ambos campos pulmonares.

	Criterios de exclusión: Historial de sibilancias previas por bronquitis o asma, reflujo gastroesofágico, en el tracto respiratorio bajo previa, Factores de riesgo para enfermedad severa, cuidadores que no puedan hablar inglés fluido o ausencia de servicios de traducción, necesidad de admisión UCI.
Intervención:	Grupo intervención: 4 ml de SSH 3% Grupo control: Cuidado de soporte. Administración: Cada 6 horas hasta cumplir los criterios de alta.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios/alta) Readmisión en 28 días. Eventos adversos.
Otros:	Virología: Si

Autor, año: Everard et al., 2014	Título: SABRE: a multicenter randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis	
	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Aleatorización por bloque de 2,4,6, según hospital.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Sistema en línea, centralizado.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No es enmascarado.	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No es enmascarado.	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	27 pacientes fueron excluidos después de la randomización, 17 del grupo de SSH y 10 del grupo control.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultaron resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B11

Evaluación de riesgo de sesgo (Flores et al., 2016)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo
Participantes:	Localización: Hospital CUF Descorbetas Tamaño muestral: 78 pacientes. Randomizados: 38 en el grupo SSH 3%, 40 en grupo SSF 0.9% Completaron el estudio: 33 en el grupo SSH 3% y 35 en el grupo SSF 0.9% Género (niños): 46.2% Edad: 3.3 meses en grupo SSH 3% y 3.8 meses en grupo SSF 0.9% Criterios de inclusión: Diagnóstico de bronquiolitis viral que se definía como un cuadro respiratorio alto caracterizado por rinorrea y tos sibilante además de

	<p>presentar crepitantes finos inspiratorios o una sibilancia aguda respiratoria, la apnea podría estar presente.</p> <p>Criterios de exclusión: episodios previos de sibilancias, historial de prematuridad <34 sem, diagnóstico clínico de eczema, alergia alimentaria o enfermedades crónicas cardíacas, respiratorias, inmunológicas, neurológicas o metabólicas; criterios de severidad coma, FR <80, Sat < 88% aa con necesidad de ventilación mecánica.</p>
Intervención:	<p>Grupo intervención: 3 ml de SSH 3% + 0.25 ml de Salbutamol.</p> <p>Grupo control: 3 ml de SSF 0.9% + 0.25 ml de Salbutamol.</p> <p>Administración: Cada 6 horas hasta el alta. Nebulizador tipo aerosol por máscara facial con flujo de oxígeno 6 litros por minuto.</p>
Objetivos:	<p>Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios).</p> <p>Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta).</p> <p>Score de severidad.</p> <p>Oxígeno suplementario.</p> <p>Terapia adicionales.</p> <p>Eventos adversos.</p>
Otros:	Virología: Si

Autor, año: Flores et al., 2016	Título: A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis in hospitalized infants.	
	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por computadora. Por números al azar.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Las intervenciones tenían las mismas características, con etiquetas por código.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	10 niños fueron excluidos después de la randomización, 5 del grupo de SSH y 5 del grupo control.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultaron resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B12

Evaluación de riesgo de sesgo (Florin et al., 2014)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelos, controlado
Participantes:	Localización: Hospital infantil de tercer nivel de Filadelfia Tamaño muestral: 62 pacientes. Randomizados: 31 pacientes en grupo SSH 3% y 31 pacientes en grupo SSF 0.9%. Completaron el estudio: 31 pacientes en grupo SSH 3% y 31 pacientes en grupo SSF 0.9%. Género (niños): 45.16%. Edad: 7.2 meses en grupo SSH y 6.1 meses en SSF 0.9%. Criterios de inclusión: Primer episodio de bronquiolitis aguda que se definió como un primer episodio de sibilancias que se asocia a signos y síntomas de dificultad respiratoria e infección de vía respiratoria alta. Además de un score de severidad clínica entre 4 y 15 después de la inhalación de Albuterol. Criterios de exclusión: Pacientes con historial de sibilancia o asma, terapia de broncodilatador previa, enfermedad pulmonar o cardíaca crónica, severidad clínica, incapacidad de recibir medicaciones nebulizadas, cuidadores que no hablaban inglés.
Intervención:	Grupo intervención: 4 ml de SSH 3%. Grupo control: 4 ml de SSF 0.9%. Administración: 90 minutos después de la primera dosis de albuterol
Objetivos:	Score de severidad. Frecuencia cardíaca. Frecuencia respiratoria. Saturación de oxígeno. Tasa de hospitalización. Eventos adversos. Mejoría clínica después del alta. Visitas a ER.
Otros:	Virología: No

Autor, año: Florin et al., 2014	Título: Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis in the emergency department: A randomized clinical trial	
Crterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Permutación por bloques generado por computadora.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	La jeringas numeradas solo con números con sobres con sus respectivos códigos.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	No se reportan exclusiones después de la randomización, pero se analiza la muestra total.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultaron resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B13

Evaluación de riesgo de sesgo (Grewal et al., 2009)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: departamento de emergencia del hospital infantil Stollery. Tamaño muestral: 48 pacientes. Randomizados: 24 pacientes en grupo SSH 3% y 24 pacientes en grupo SSF 0.9% Completaron el estudio: 22 pacientes en grupo SSH 3% y 22 pacientes en grupo SSF 0.9% Género (niños): 58.3% Edad: 5.6 meses en SSH 3% y 4.4 meses en SSF 0.9%. Criterios de inclusión: Diagnóstico clínico de bronquiolitis leve a moderada, se definía como el primer episodio de sibilancias y síntomas de infección respiratoria viral, además de saturación > 85% o <96% con una severidad clínica de cuatro o más. Criterios de exclusión: enfermedad cardíaca pulmonar preexistente, diagnóstico previo de asma, uso previo de broncodilatadores, severidad clínica que requiera reanimación, incapacidad de tomar medicación vía nebulización, barrera de lenguaje, sin teléfono para el seguimiento.
Intervención:	Grupo intervención: 2.5 ml de SSH 3% + 0.5 ml de epinefrina racémica al 2.25%. Grupo control: 2.5 ml de SSF 0.9% + 0.5 ml de epinefrina racémica al 2.25%. Administración: Una sola dosis, con posibilidad de administrar otras dos dosis en un período de tiempo de 120 min.
Objetivos:	Score de severidad. Saturación de O2. Tasa de admisión. Readmisión. Eventos adversos. Terapia adicional.
Otros:	Virología: Si.

Autor, año: Grewal et al., 2009	Título: A Randomized Trial of Nebulized 3% Hypertonic Saline with Epinephrine in the Treatment of Acute Bronchiolitis in the Emergency Department	
Criterios	Explicación breve	Riesgo

Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Aleatorización por medio de una página web, en bloques de 4.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Las soluciones tenían características similares, etiquetadas por código.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	2 exclusiones: 1 del grupo de SSH y 1 de SSF.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultaron resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B14

Evaluación de riesgo de sesgo (Hasan et al., 2022)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Hospital e Instituto Shishu Tamaño muestral: 90 pacientes. Randomizados: 45 pacientes en grupo SSH 3% y 45 pacientes en grupo SSF 0.9% Completaron el estudio: 45 pacientes en grupo SSH 3% y 45 pacientes en grupo SSF 0.9% Género (niños): 74.4% Edad: 6.34 meses en SSH 3% y 6.06 meses en SSF 0.9%. Criterios de inclusión: Primer episodio de sibilancia, historial de pródromo viral, sin historial de tratamientos previos con adrenalina o solución salina hipertónica. Criterios de exclusión: Historia de dos o más episodios de dificultad respiratoria en el pasado, historial familiar de asma, enfermedad cardíaca congénita o pulmonar crónica.
Intervención:	Grupo intervención: 4 ml de SSH 3% Grupo control: 1 ml de adrenalina 1:1000 + 3 ml de SSF 0.9% Administración: Cada 6 horas hasta el alta. No especifica el nebulizador usado.
Objetivos:	Score de severidad Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta) Oxígeno suplementario Frecuencia cardíaca Saturación Síntomas
Otros:	Virología: No

Autor, año: Hasan, 2022	Título: A Comparative Study of Nebulized 3% Hypertonic Saline Versus Nebulized Adrenaline in The Treatment of Acute Bronchiolitis	
Crterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	No especifica el método.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	No especifica el método.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Se analiza la totalidad de la muestra, pero no se describe.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro

Tabla B15

Evaluación de riesgo de sesgo (Hassan Alatwani et al., 2021)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Hospital de enseñanza Kerbala Tamaño muestral: 161 pacientes. Randomizados: 83 pacientes en grupo de SSH 3% y 78 en grupo de cuidado de soporte. Completaron el estudio: 83 pacientes en grupo de SSH 3% y 76 en grupo de cuidado de soporte. Género (niños): 54% en grupo SSH y 53% en grupo cuidados de soporte. Edad: 6.3 meses. Criterios de inclusión: Lactantes admitidos con bronquiolitis de moderada a severa. Historial de infección respiratoria alta previa, acompañada de sibilancias, crepitantes, Sat < 94%, dificultad respiratoria con un score de severidad clínica de 4. Criterios de exclusión: Historial de sibilancias previas, pacientes inmunodeficientes o con antecedente de enfermedad cardiopulmonar crónica, pacientes críticos, pacientes en UCIP.
Intervención:	Grupo intervención: 4 ml de SSH 3% Grupo control: Cuidados de soporte. Administración: Cada 6 horas hasta el alta. Nebulizador por medio de máscara facial o head box.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta) Saturación de O2

Otros:	Virología: No
--------	---------------

Autor, año: Hassan Alatwani, 2021	Título: Application of nebulized 3% hypertonic saline in comparison to conventional therapy for treatment of bronchiolitis and effective on hospital duration of patient	
	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	No describe.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	La característica de aleatorio solo se describe en el resumen.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No es enmascarado	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	2 pacientes por empeoramiento del cuadro y referencia a unidad de cuidados respiratorios, del grupo control.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se describen todos los resultados evaluados.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Ninguno	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro

Tabla**B16**

Evaluación de riesgo de sesgo (Hmar et al., 2021)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Instituto Regional de Ciencias Médicas. Tamaño muestral: 158 pacientes. Randomizados: 79 pacientes en grupo SSH 3% + Slb y 79 pacientes en grupo SSF 0.9% + Slb. Completaron el estudio: 79 pacientes en grupo SSH 3% + Slb y 79 pacientes en grupo SSF 0.9% + Slb. Género (niños): 57% Edad: 10.2 meses en SSH 3% y 8.45 meses en SSF 0.9% Criterios de inclusión: diagnóstico de bronquiolitis aguda. Criterios de exclusión: Neumonía por aspiración, o bacteriana, episodios previos de sibilancias, Sat <92%, cianosis, alteración de la conciencia, insuficiencia respiratoria progresiva, necesidad de VMI, inhalación de objeto extraño, enfermedad cardíaca o malformación congénita, rechazo de los padres.
Intervención:	Grupo intervención: 3 ml de SSH 3% + Salbutamol. Grupo control: 3 ml de SSF 0.9% + Salbutamol. Administración: Cada 6 horas hasta el alta. Nebulizador de tipo Apex Eco Plus.

	Administración: Cada 8 horas hasta el alta. No especifica el nebulizador.
Objetivos:	Score de severidad Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta) Oxígeno suplementario Eventos adversos Resolución de síntomas.
Otros:	Virología: No

Autor, año: Hossain, 2022	Título: Efficacy of nebulized hypertonic saline versus normal saline and salbutamol in treating acute bronchiolitis in a tertiary hospital: a randomized control trial	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	No indica como se genera la asignación.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Por método de lotería. No especifica más.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	No se describen exclusiones, se analiza la totalidad de la muestra.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se oculta los resultados en favor del estudio.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	En la descripción de intervención se describe como SSH al 7%, los resultados, discusión y título como SSH 3%.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro

Tabla B18

Evaluación de riesgo de sesgo (Ipek et al., 2011)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, múltiples grupos, controlado.
Participantes:	Localización: departamento de emergencia y un hospital de enseñanza e investigación. Tamaño muestral: 120 pacientes. Randomizados: Grupo 1: 30, Grupo 2: 30, Grupo 3: 30, Grupo 4: 30 pacientes. Completaron el estudio: Grupo 1: 30, Grupo 2: 30, Grupo 3: 30, Grupo 4: 30 pacientes. Género (niños): 59.16% Edad: Media global de 7.96 meses.

	<p>Criterios de inclusión: Antecedente de infección respiratoria alta seguida de sibilancias y crepitantes a la auscultación, score de severidad clínica entre 4-8</p> <p>Criterios de exclusión: niños con score clínico <4 o >8, Sat < 85% aa, enfermedad cardíaca crónica, prematuridad, bajo peso al nacer <2500 gr, historial de sibilancia recurrentes, inmunodeficiencia, enfermedad neurológica, <1 mes >2 años, consolidaciones o atelectasias en la radiografía.</p>
Intervención:	<p>Grupo 1: 0.15 mg de salbutamol + 4 ml de SSF 0.9%.</p> <p>Grupo 2: 0.15 mg de salbutamol + 4 ml de SSH 3%.</p> <p>Grupo 3: 4 ml de SSH 3%.</p> <p>Grupo control: 4 ml de SSF 0.9%.</p> <p>Administración: Cada 20 minutos hasta completar tres dosis. Nebulizador tipo compresor por máscara facial con flujo continuo de oxígeno a 4-5 litros por minuto.</p>
Objetivos:	<p>Score de severidad.</p> <p>Terapia adicionales.</p> <p>Tasa de hospitalización.</p> <p>SSC en niños con o sin atopia.</p> <p>Frecuencia respiratoria.</p> <p>Saturación de oxígeno.</p> <p>Frecuencia cardíaca</p>
Otros:	Virología: No

Autor, año: Ipek et al., 2011	Título: The efficacy of nebulized salbutamol, hypertonic saline, and salbutamol/hypertonic saline combination in moderate bronchiolitis	
	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	No especifica.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	En orden de llegada de forma consecutiva. No especifica más.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No se describe el enmascaramiento.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	No se reportan exclusiones, pero se analiza la muestra completa.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro

Tabla B19

Evaluación de riesgo de sesgo (Iramain et al., 2016)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Cátedra de pediatría del hospital de clínicas, Hospital barrio obrero, instituto privado del niño. Tamaño muestral: 106 pacientes. Randomizados: 53 pacientes en grupo SSH y 53 pacientes en grupo SSF 0.9% Completaron el estudio: 47 pacientes en grupo SSH y 53 en grupo SSF 0.9%. Género (niños): 45% en grupo SSH y 55% en grupo SSF 0.9%. Edad: 5.1 meses con rango entre 1 y 14 meses. Criterios de inclusión: Diagnóstico de bronquiolitis moderadamente severa que se definió como un antecedente de infección de vía aérea superior, sibilancia orales a la auscultación, con score de TAL mayor a cuatro. Criterios de exclusión: Enfermedad cardíaca, enfermedad respiratoria crónica, inmunodeficiencia, episodio anterior de sibilancia, Sat <85% aa, estado de conciencia alterado, insuficiencia respiratoria que requiera ventilación mecánica, prematuridad <34sem, uso previo SSH en 12 horas posteriores.
Intervención:	Grupo intervención: 4 ml de SSH 3% + 1.5 mg de epinefrina. Grupo control: 4 ml de solución salina 0.9% + 1.5 mg de epinefrina. Administración: Cada 8 horas hasta el alta. Nebulizado por medio de máscara o bigotera.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta) Oxígeno suplementario.
Otros:	Virología: Si

Autor, año: Iramain,2016	Título: Tratamiento con solución salina hipertónica en lactantes hospitalizados con bronquiolitis aguda	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por tabla de números aleatorios.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Por sobres numerados por fuera y por dentro, con una hoja doblada en cuatro partes donde se asigna las letras del frasco correspondiente.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	6 pacientes excluidos.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B20

Evaluación de riesgo de sesgo (Islam Bhuiyan et al., 2020)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Hospital Militar combinado Momen Shahi Tamaño muestral: 100 pacientes. Randomizados: 50 pacientes en grupo SSH y 50 en grupo SSF 0.9% Completaron el estudio: 50 pacientes en grupo SSH y 50 en grupo SSF 0.9% Género (niños): 57% Edad: 9.2 meses en SSH y 9.1 meses en grupo SSF. Criterios de inclusión: Pacientes con rinorrea, tos, sibilancias, dificultad respiratoria. Score de severidad clínica de 1 a 10 puntos. La bronquiolitis se define clínicamente como el primer episodio agudos de sibilancias en niños <2 años con antecedente de infección respiratoria alta (coriza, tos, fiebre) Criterios de exclusión: Bronquiolitis aguda severa con insuficiencia respiratoria, bronquiolitis severa aguda con infección concomitante, bronquiolitis severa aguda con una enfermedad congénita cardíaca, bronquiolitis aguda que recibió tratamiento.
Intervención:	Grupo intervención: 2 ml de cloruro de sodio al 3% Grupo control: 2.5 ml de cloruro de sodio al 0.9% + 0.5 ml de salbutamol. Administración: Cada 6 horas hasta el alta. Nebulizadore que no especifica.
Objetivos:	Score de severidad. Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta) Resolución de los Síntomas Oxígeno Suplementario. Eventos adversos.
Otros:	Virología: No

Autor, año: Islam Bhuiyan, 2020	Título: Comparative Efficacy of Nebulised 3% Sodium Chloride Versus 0.9% Sodium Chloride Plus Salbutamol Solution in the Treatment of Acute Bronchiolitis	
	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Generado por computadora.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Tabla de números al azar. No especifica más.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Se analiza la totalidad de la muestra, no se describe.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro

Tabla B21

Evaluación de riesgo de sesgo (Jaquet-Pilloud et al., 2020)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: un hospital terciario Lausanne Children's Hospital, y centro de cuidado secundario en Sion Tamaño muestral: 122 pacientes. Randomizados: 61 pacientes en grupo SSH y 61 en grupo cuidado de soporte. Completaron el estudio: 60 pacientes por grupo. Género (niños): 37% Edad: 6.3 meses en SSH y 6.1 meses y cuidado de soporte. Criterios de inclusión: Lactantes, que acudieron a sala de emergencia, con primer episodio de bronquiolitis aguda. Definida como síntomas de infección respiratoria alta acompañado de taquipnea, sibilancias y crepitantes generalizados. Además de score de Wang de severo a moderado (5-12pts) Criterios de exclusión: Score de Wang leve (<5pts) episodios previos de sibilancias, enfermedad cardíaca o respiratoria crónica, inmunocomprometido, prematuridad <34 sem, críticos con necesidad de UCIP, recibir inmunoterapia para RSV, corticoterapia las últimas dos semanas o broncodilatadores las últimas 24 horas.
Intervención:	Grupo intervención: 4 ml de SSH 3%. Grupo control: Cuidado de soporte. Administración: Cada 6 horas hasta el alta. Nebulizador Pari LC con flujo de oxígeno a 6 litros por minuto.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta) Oxígeno suplementario. Terapia adicionales. Admisión a UCI. Eventos adversos. Readmisión. Score de severidad.
Otros:	Virología: No.

Autor, año: Jaquet-Pilloud, 2020	Título: Nebulised hypertonic saline in moderate-to-severe bronchiolitis: A randomised clinical trial	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Generado por computadora, en bloques de 10.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Por bloques de 10. No especifica más.	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No es enmascarado.	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No es enmascarado.	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	2 exclusiones por mal diagnóstico (neumonía) y	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

	enfermedad neurológica como descompensación desconocida.	
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B22

Evaluación de riesgo de sesgo (Kanjapradap et al., 2018)

Métodos:	Características del estudio: Randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Ala de pediatría del King Chulalongkorn Memorial Hospital. Tamaño muestral: 47 pacientes. Randomizados: 22 pacientes en grupo SSH 3% y 25 pacientes en grupo cuidado de soporte. Completaron el estudio: 21 paciente en grupo SSH 3% y 24 pacientes en grupo cuidado de soporte. Género (niños): 59.6%. Edad: 17.2 m en grupo cuidado de soporte y 23 m en grupo SSH. Criterios de inclusión: Con episodio agudo de sibilancias, con historia previa de sibilancias también fue incluido. Criterios de exclusión: Enfermedades cardíacas congénitas, enfermedad pulmonar crónica, asma diagnosticado previamente, uso recurrente de esteroides.
Intervención:	Grupo intervención: 0.5 (2.5 mg) salbutamol + 3.5 ml de SSH 3%. Grupo control: 0.5 (2.5 mg) salbutamol + 3.5 ml de SSF 0.9% Administración: Cada 4-6 horas hasta el alta. Nebulizador de tipo jet con flujo de oxígeno a 8 litros por min.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios) Score de severidad. Oxígeno suplementario. Saturación de oxígeno. Frecuencia respiratoria. Eventos Adversos.
Otros:	Virología: Si

Autor, año: Kanjanapradap, 2018	Título: ¿Does nebulized hypertonic saline shorten hospitalization in young children with acute viral wheezing?	
	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Aleatorización por bloques de 4.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Intervenciones de características similares, con etiquetas para ocultar	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

	la información de la medicación.	
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	2 pacientes, uno de cada grupo, con score de severidad para asma severo o mayor a 11 pts.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	Ninguno	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B23

Evaluación de riesgo de sesgo (Kashif Salman et al., 2018)

Métodos:	Características del estudio: Randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: departamento de emergencia de Hospital Nishtar. Tamaño muestral: 76 pacientes. Randomizados: 38 pacientes en grupo SSH y 38 pacientes en grupo SSF 0.9% Completaron el estudio: 38 pacientes en grupo SSH y 38 pacientes en grupo SSF 0.9% Género (niños): 72.4% Edad: 75% <6 meses. Criterios de inclusión: Pacientes con bronquiolitis aguda con historial de tos, con o sin fiebre, sibilancias a la examinación, primer episodio de sibilancias. Criterios de exclusión: Anomalía cardíaca congénita o respiratoria coma historial previo de uso de ventilación mecánica.
Intervención:	Grupo intervención: Solución salina hipertónica al 3%, no especifica dosis. Grupo control: Solución salina fisiológica 0.9%, no especifica dosis. Administración: cada 6 horas hasta el alta. No especifica nebulizador.
Objetivos:	Score de severidad Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-no especifica).
Otros:	Virología: No.

Autor, año: Kashif Salman, 2018	Título: Comparison of 3.0 normal saline nebulization for acute bronchiolitis in children.	
Crterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Escoger de recipientes. Por sorteo.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Escoger de recipientes. No especifica más.	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro

Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Se analiza la totalidad de la muestra, pero no se describe.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se esconden resultados.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro

Tabla B24

Evaluación de riesgo de sesgo (Khanal et al., 2015)

Métodos:	Características del estudio: Randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: departamento de emergencia del hospital infantil Kanti. Tamaño muestral: 100 pacientes. Randomizados: 50 pacientes del grupo SSH 3% y 50 en grupo SSF 0.9%. Completaron el estudio: 49 pacientes del grupo SSH 3% y 50 en grupo SSF 0.9% Género (niños): 48% Edad: 9.82 meses en grupo SSH y 9.51 en grupo SSF 0.9%. Criterios de inclusión: Primer episodio de sibilancias que cumplan con los criterios de bronquiolitis que se definía como el primer episodio agudo de sibilancias en niños < 2 años con antecedente de infección respiratoria alta caracterizada por coriza, tos y fiebre. Score de severidad clínica entre 1 y 9. Criterios de exclusión: Antecedente de otra enfermedad diagnosticada como fibrosis quística, displasia broncopulmonar, antecedente de sibilancias, diagnóstico de asma, saturación aa <85%, score de severidad clínica >9, insuficiencia respiratoria progresiva que requiera ventilación mecánica, tratamiento previo con broncodilatadores 4 horas, tratamiento con esteroides en las 48 horas previas.
Intervención:	Grupo intervención: 1.5 mg de L-epinefrina + 4 ml de SSH 3%. Grupo control: 1.5 mg de L-epinefrina + 4 ml de SSF 0.9% Administración: Dos intervenciones separadas por 30 min. Nebulizador tipo jet con máscara fácil.
Objetivos:	Score de severidad. Saturación de oxígeno. Frecuencia Respiratoria. Frecuencia Cardíaca. Tasa de readmisión. Eventos adversos.
Otros:	Virología: No

Autor, año: Khanal et al., 2015	Título: Nebulised hypertonic saline (3%) among children with mild to moderately severe bronchiolitis - a double blind randomized controlled trial	
Crterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por computadora, en bloques de 10.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Las intervenciones eran etiquetadas con códigos y envueltas. De características similares.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Un paciente excluido del grupo de SSH.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultaron resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B25

Evaluación de riesgo de sesgo (Köse et al., 2016)

Métodos:	Características del estudio: Randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Hospital Pediátrico. Tamaño muestral: 104 pacientes. Randomizados: grupo A: 35 pacientes, grupo B: 35 pacientes, grupo C: 34 pacientes. Completaron el estudio: grupo A: 35 pacientes, grupo B: 35 pacientes, grupo C: 32 pacientes. Género (niños): 40.4% Edad: Grupo A: 7.6 meses, Grupo B: 7.6 meses y Grupo C 7.7 meses. Criterios de inclusión: Con historial de infección respiratoria alta seguida de sibilancias y crepitantes a la auscultación, primer episodio de sibilancias con score clínico mayor a cuatro. Criterios de exclusión: Niños con score clínico <4, Sat <80 aa, enfermedad cardiopulmonar crónica, enfermedad neurológica, prematuridad, bajo peso al nacer <2500 gr, historial de sibilancia recurrentes, inmunodeficiencia, <1m o >2 años, enfermedad bacteriana aguda, tratamiento previo con broncodilatadores o esteroides, síntomas de duración >7 días, consolidación o atelectasia en RX.
Intervención:	Grupo A: Inhalación con salbutamol 0.15 mg/kg + 2.5 ml de SSF 0.9%. Grupo B: Inhalación de salbutamol 0.15 mg/kg + 2.5 ml de SSH 3%. Grupo C: Inhalación con salbutamol 0.15 mg/kg + 2.5 ml de SSH 7%.

	Administración: Por dos nebulizaciones a intervalos de 30 min, seguido de cada 6 horas.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios) Score de severidad. Tratamientos adicionales. Eventos adversos.
Otros:	Virología: No.

Autor, año: Köse et al., 2016	Título: Comparing the efficacy of 7%, 3% and 0.9% saline in moderate to severe bronchiolitis in infants	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por computadora.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	No se describe.	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No se detalla.	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	2 pacientes fueron excluidos del grupo de SSH 7%.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B26

Evaluación de riesgo de sesgo (Kumar et al., 2013)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: departamento de pediatría, hospital de enseñanza MS Ramaiah. Tamaño muestral: 40 pacientes. Randomizados: 20 pacientes en grupo de SSH 3% y 20 pacientes por grupo de SSH 0.9% Completaron el estudio: 20 pacientes en grupo de SSH 3% y 20 pacientes por grupo de SSH 0.9%. Género (niños): Razón niño: niña 1.6:1 Edad: Media global de 5.3 meses. Rango entre 2-12 meses. Criterios de inclusión: primer episodio de infección respiratoria baja con sibilancias, con dificultad respiratoria moderada, score entre 4 y 8. Criterios de exclusión: enfermedad cardíaca preexistente, sibilancias previas, enfermedad severa score >8, requerimientos de ventilación mecánica, Sat <85% aa, cianosis, alteración de la conciencia, insuficiencia respiratoria progresiva.
Intervención:	Grupo intervención: 0.15 mg/kg/dosis + 3 ml de SSH 3%

	Grupo control: 0.15 mg/kg/dosis + 3 ml de SSF 0.9%. Administración: Cada 6 horas hasta el alta. Nebulizador dependiente de oxígeno a flujo de 5-6 litros por minuto.
Objetivos:	Score de severidad. Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios) Terapia adicionales.
Otros:	Virología: No

Autor, año: Kumar et al., 2013	Título: Aerosolised hypertonic saline in hospitalized young children with acute bronchiolitis: a randomized controlled clinical trial	
	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Números al azar por computadora.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	No se describe.	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No se describe detalles de enmascaramiento.	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	No se describen exclusiones.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B27

Evaluación de riesgo de sesgo (Kuzik et al., 2007)

Métodos:	Características del estudio: Randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: tres hospitales regionales de cuidado de Tercer nivel (uno en Emiratos Árabes Unidos y dos en Canadá) Tamaño muestral: 96 pacientes. Randomizados: 47 pacientes en grupo SSH y 49 pacientes en grupo SSF 0.9% Completaron el estudio: 45 pacientes en grupo SSH y 46 pacientes en el grupo SSF 0.9% Género (niños): 57% en grupo SSH y 61% en grupo SSF 0.9%. Edad: Media global de 4.7 meses, rango entre 10 días y 18 meses. Criterios de inclusión: admitidos por diagnóstico de bronquiolitis moderada a severa, bronquiolitis definida con antecedente de infección respiratoria alta y presencia de sibilancias o crepitantes a la auscultación, más Sat <94% aa o Score RDAI >4. Criterios de exclusión: historia previa de sibilancia, enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, inmunodeficiencia, severidad clínica con necesidad de UCI, uso de SSH en las 12 horas previas, parto prematuro <34 semanas.

Intervención:	Grupo intervención: 4 ml de SSH 3% Grupo control: 4 ml de SSF 0.9% Administración: Cada 2 horas por 3 dosis, seguido de cada 4 horas por cinco dosis y finalmente cada 6 horas hasta el alta. Nebulizador dependiente de oxígeno estándar con máscara facial o headbox.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta/criterios) Eventos adversos.
Otros:	Virología: Sí

Autor, año: Kuzik et al., 2007	Título: Nebulized Hypertonic Saline in the Treatment of Viral Bronchiolitis in Infants	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por computadora.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Las intervenciones eran de similares características, preparada por una persona ajena al estudio.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	5 pacientes, 2 del grupo de SSH y 3 de SSF, se analizaron como intención a tratar.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultaron resultados	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla**B28***Evaluación de riesgo de sesgo (Kuzik et al., 2010)*

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Tamaño muestral: 88 pacientes. Randomizados: 44 pacientes en grupo SSH 3% y 44 pacientes en grupo SSF 0.9%. Completaron el estudio: 43 pacientes en grupo SSH 3% y 44 pacientes en grupo SSF 0.9%. Género (niños): 82% en grupo SSF y 73% en grupo SSH 3%. Edad: Media global de 8.9 meses con rango de 0.7 hasta 22 meses.

	<p>Criterios de inclusión: con cuadro moderado a severo de bronquiolitis viral definido como antecedente de infección respiratoria alta, acompañado de sibilancias o crepitantes a la auscultación, Sat <94% aa o dificultad respiratoria moderada >4 según RDAI.</p> <p>Criterios de exclusión: Inmunodeficiencia, síndrome de Down, enfermedad neurológica o metabólica, enfermedad pulmonar crónica, sibilancias recurrentes, severidad al momento de la presentación con FR >80, Sat <88% aa o requerimiento de ventilación mecánica, prematuros <34 semanas, uso de solución salina hipertónica en las 12 horas previas a su ingreso.</p>
Intervención:	<p>Grupo intervención: 1 mg de salbutamol + 4 ml de SSH 3%.</p> <p>Grupo control: 1 mg de salbutamol + 4 ml de SSF 0.9%.</p> <p>Administración: Cada 20 minutos por 3 dosis consecutivas en un período de una hora. Nebulizador estándar por máscara facial o headbox.</p>
Objetivos:	<p>Tasa de admisión</p> <p>Score de severidad por RACS</p> <p>Eventos Adversos</p> <p>Tasa de readmisión</p>
Otros:	Virología: Si.

Autor, año: Kuzik et al., 2010	Título: Effect of inhaled hypertonic saline on hospital admission rate in children with viral bronchiolitis: A randomized trial	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por programa en línea en bloque de 6.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Las intervenciones eran de características similares, con códigos que la farmacéutica externa sabía.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	4 exclusiones del grupo de SSH.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B29

Evaluación de riesgo de sesgo (Luo et al., 2010)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
----------	--

Participantes:	Localización: hospital infantil Chongqing Medical University. Tamaño muestral: 93 pacientes. Randomizados: 50 pacientes en grupo SSH3% y 43 pacientes en grupo SSF 0.9% Completaron el estudio: 50 pacientes en grupo SSH3% y 43 pacientes en grupo SSF 0.9% Género (niños): 60.21% Edad: Media global de 5.8 meses. Rango entre 1-16.5 meses Criterios de inclusión: Bronquiolitis viral, primer episodio, de leve a moderada según Wang. Criterios de exclusión: > 24 meses, episodio previos de sibilancias, enfermedad cardíaca o pulmonar previa, inmunodeficiencia, falla respiratoria que requiera ventilación mecánica, inhalación de SSH o Salbutamol 12 horas previas al ingreso, prematuros <34 semanas.
Intervención:	Grupo intervención: 2.5 mg (0.5 ml) de salbutamol + 4 ml de SSH 3%. Grupo control: 2.5 mg (0.5 ml) de salbutamol + 4 ml de SSF 0.9%. Administración: cada 8 horas hasta el alta. Nebulizador de aire comprimido.
Objetivos:	Síntomas clínicos. Eventos adversos. Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios) Score de severidad.
Otros:	Virología: Si

Autor, año: Luo et al., 2010	Título: Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis	
Crterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	No se describe.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Intervenciones de características similares, etiquetadas por código.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	No se reportan exclusiones, pero se analiza el total de tamaño muestral.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Ninguno	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro

Tabla B30

Evaluación de riesgo de sesgo (Luo et al., 2011)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: hospital infantil Chongqing Medical University. Tamaño muestral: 126 pacientes. Randomizados: 64 pacientes en grupo SSH y 62 en grupo SSF 0.9% Completaron el estudio: 57 pacientes en grupo SSH y 55 en grupo SSF 0.9% Género (niños): 50% Edad: 5.9 meses en SSH, 5.8 meses en SSF. Criterios de inclusión: con el primer episodio de sibilancias. Criterios de exclusión: >24 meses, episodio previos de sibilancias, enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, inmunodeficiencia, insuficiencia respiratoria que requiera ventilación mecánica, inhalación de SSH 12 horas previas al ingreso, prematuridad <34 semanas.
Intervención:	Grupo intervención: 4 ml de SSH 3%. Grupo control: 4 ml de SSF 0.9% Administración: cada 2 horas por tres dosis, seguido de cada 4 horas por cinco dosis y finalmente cada 6 horas hasta el alta.
Objetivos:	Síntomas Clínicos. Score de severidad clínica. Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-no específica) Eventos adversos.
Otros:	Virología: Si.

Autor, año: Luo et al., 2011	Título: Nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized children with moderate to severe viral bronchiolitis	
Crterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por computadora.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Por número en secuencia, y sobres sellados y opacos.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	14 exclusiones, 7 Niños de cada grupo.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultaron resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B31

Evaluación de riesgo de sesgo (Mandelberg et al., 2003)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Centro Médico Edith Wolfson. Tamaño muestral: 53 pacientes. Randomizados: 25 pacientes en el grupo SSF 0.9% y 27 pacientes en el grupo SSH 3%. Completaron el estudio: 24 pacientes en el grupo SSF 0.9% y 27 pacientes en el grupo SSH 3%. Género (niños): 56.6% Edad: Media global de 2 meses con rango entre 0.5-12 meses. Criterios de inclusión: Presentación clínica de bronquiolitis viral, con temperatura >38 grados, que necesita hospitalización. Criterios de exclusión: enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, episodio previo de sibilancias, mayores a 12 meses, Sat <85% aa, alteración de la conciencia, insuficiencia respiratoria que requiera ventilación mecánica.
Intervención:	Grupo 1: inhalación de epinefrina 1.5 mg en 4 ml de SSF 0.9%. Grupo control: inhalación de epinefrina 1.5 mg en 4 ml de SSH 3%. Administración: Cada 8 horas hasta el alta. Nebulizador aeromist con flujo de oxígeno a 5 litros por minuto.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta) Score de severidad. Frecuencia cardíaca. Saturación de oxígeno. Score Nasr. Terapia adicionales. Eventos adversos.
Otros:	Virología: Si

Autor, año: Mandelberg et al., 2003	Título: Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Herramienta en línea	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Las intervenciones tenían las mismas características, además de un etiqueta con su código.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Un paciente excluido.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B32

Evaluación de riesgo de sesgo (Miraglia del giudice et al., 2012)

Métodos:	Características del estudio: Randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: departamento pediátrico del hospital Saint Mary. Tamaño muestral: 109 pacientes. Randomizados: 56 pacientes en el grupo I y 53 pacientes en el grupo II. Completaron el estudio: 53 pacientes en el grupo I y 52 pacientes en el grupo II. Género (niños): 63.3% Edad: 4.2 meses en el grupo I y 4.8 meses en el grupo II. Criterios de inclusión: con diagnóstico de bronquiolitis, definida como el primer episodio de sibilancias, acompañado de síntomas de infección respiratoria viral, Sat <94% aa y dificultad respiratoria por escala de Wang. Criterios de exclusión: Enfermedad cardíaca y pulmonar preexistente, prematuros <36 semanas, diagnóstico previo de asma, Sat <85%, dificultad respiratoria que requiera resucitación.
Intervención:	Grupo I: SSF 0.9% +1.5 mg de epinefrina Grupo II: SSH 3% + 1.5 mg de epinefrina. Administración: Cada 6 horas hasta el alta. Nebulizador a flujo de oxígeno de 6 litros por minuto por máscara facial.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta) Score de severidad
Otros:	Virología: Si

Autor, año: Miraglia del giudice et al., 2012	Título: Effectiveness of nebulized hypertonic saline and epinephrine in hospitalized infants with bronchiolitis	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por computadora, herramienta en línea.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Las intervenciones fueron preparadas por una persona ajena al estudio. No se describe más.	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	3 pacientes excluidos, 1 del grupo de SSH y 2 de grupo de SSF.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B33

Evaluación de riesgo de sesgo (Morikawa et al., 2018)

Métodos:	Características del estudio: Randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: 2 hospitales terciarios y 3 hospitales generales. Tamaño muestral: 128 pacientes. Randomizados: 63 pacientes al grupo SSH 3% y 65 en el grupo SSF 0.9%. Completaron el estudio: 63 pacientes al grupo SSH 3% y 65 en el grupo SSF 0.9%. Género (niños): 61% Edad: 4.2 meses en grupo SSF 0.9% y 4.4 meses en grupo SSH 3%. Criterios de inclusión: Lactantes menores de 12 meses, con bronquiolitis aguda por RSV. Criterios de exclusión: PCO ₂ > 60 mmHg, Sat < 95% con oxígeno, episodios de apnea, episodios previos de sibilancias, parálisis cerebral, enfermedad cardíaca congénita, enfermedad pulmonar, desorden muscular, malformaciones, inmunodeficiencia, prematuridad < 36 sem, falla respiratoria progresiva que requiere VMI, y administración previa de palivizumab.
Intervención:	Grupo intervención: 0.1 ml de salbutamol al 0.5% diluido en 2 ml de SSH 3% Grupo control: 0.1 ml de salbutamol al 0.5% diluido en 2 ml de SSF 0.9%. Administración: Cada 6 horas hasta el alta. Nebulizador tipo Cirrus y Pari con flujo a 5 litros por minuto, nebulizador de tipo NE-C29, Millicon Cube y Millicon Cube KN-80S con flujo de oxígeno de 10 litros por minuto
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta) Score de severidad. Oxígeno suplementario. Eventos adversos.
Otros:	Virología: Si

Autor, año: Morikawa, 2018	Título: Nebulized hypertonic saline in infants hospitalized with moderately severe bronchiolitis due to RSV infection: A multicenter randomized controlled trial	
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Asignación automáticamente por computadora, herramienta en línea, por minimización.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
	Explicación breve	Riesgo

Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Por minimización, a razón 1:1, por estratificación de edad, mayor de 60 sem o menor de 60 sem.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No se enmascaró a los participantes, ni al personal.	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Los evaluadores no son enmascarados.	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	No hubo exclusiones después de la randomización.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	Los resultados se describen completos	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B34

Evaluación de riesgo de sesgo (Moustafa Zayed et al., 2018)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, open label, múltiples grupos.
Participantes:	Localización: Sala de emergencia del Hospital Universitario Suez Canal. Tamaño muestral: 96 pacientes Randomizados: 32 pacientes en grupo 1, 32 pacientes en grupo 2 y 32 pacientes en grupo 3. Completaron el estudio: 32 pacientes en grupo 1, 32 pacientes en grupo 2 y 32 pacientes en grupo 3. Género (niños): 77% Edad: 4-4.5 meses Criterios de inclusión: Diagnóstico de bronquiolitis de leve a moderada. Criterios de exclusión: Historial previo de sibilancias, enfermedad crónica cardiopulmonar, inmunodeficiencia, criterios de severidad, clínica que requiera admisión a UCI, uso de SSH nebulizada las previas 12 horas. prematuridad <34 sem, Sat > 95%.
Intervención:	Grupo 1: 4 ml de SSH 3% Grupo 2: Epinefrina 1mg en 4 ml de SSF 0.9%. Grupo 3: Epinefrina 1 mg en 4 ml de SSH 3%. Administración: 4 dosis en 2 horas en intervalo de tiempo de 30 min. Nebulizador estándar con mascara facial o headbox.
Objetivos:	Frecuencia cardíaca Score de severidad Saturación
Otros:	Virología: No

Autor, año: Moustafa Zayed et al., 2018	Título: Short Term Effects of Nebulized Epinephrine as a Treatment of Viral Bronchiolitis	
Crterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	No indica la forma.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	No indica la forma.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	No se indica el número de participantes en los grupos de intervención. Ni si existieron exclusiones.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se esconden datos.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro

Tabla B35

Evaluación de riesgo de sesgo (Nasir et al., 2020)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Hospital Universitario Sains Malasia, hospital terciario. Tamaño muestral: 101 pacientes. Randomizados: 52 en grupo intervención y 49 en grupo control. Completaron el estudio: 52 en grupo intervención y 49 en grupo control. Género (niños): 51.5% Edad: 8 meses en grupo SSF 0.9% y 7.2 meses en grupo SSH 3%. Criterios de inclusión: Primera hospitalización con características clínicas de bronquiolitis aguda definida como infección respiratoria baja, obstrucción de vías aéreas, hiperinsuflación, taquipnea y retracciones intercostales, crepitantes generalizadas, fase espiratoria prolongada y roncus a la auscultación. Criterios de exclusión: Otra infección respiratoria baja como neumonía, enfermedad respiratoria crónica, deformación de vías aéreas o pulmonares, asma bronquial, hospitalización previa por sibilancias, ERGE, o enfermedad cardiaca congénita.
Intervención:	Grupo intervención: 0.5 ml (2.5mg) de salbutamol + 3.5 ml SSH 3% Grupo control: 0.5 ml (2.5mg) de salbutamol + 3.5 ml SSF al 0.9% Administración: Cada 6 horas hasta el alta. Nebulizado por máscara y humidificador a 5 litros por minuto.
Objetivos:	Score de severidad. Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-Intervención) Colonización bacteriana.

	Admisión a UCI. Muerte. Eventos adversos.
Otros:	Virología: No

Autor, año: Nasir, 2020	Título: A Double Blind Randomized Controlled Trial Comparing Treatment with Nebulized 3% Hypertonic Saline Plus Salbutamol versus Nebulized 0.9% Saline Plus Salbutamol in Patients with Acute Bronchiolitis	
Crterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por computadora, en bloques de 4.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	La localización fue ocultada en sobres sellados opacos. Intervenciones preparadas en similares condiciones, por una persona fuera del estudio.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Se analiza la totalidad de la muestra, no se especifica exclusiones.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B36

Evaluación de riesgo de sesgo (NCT01238848, 2010)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Hospital General de niños Pedro Elizalde. Tamaño muestral: 100 pacientes. Randomizados: 50 en el grupo SSH 3% y 50 en el grupo SSF 0.9% Completaron el estudio: 37 en el grupo SSH y 45 en grupo SSF 0.9%. Género (niños): No específica. Edad: No reporta edad promedio. Criterios de inclusión: Hospitalizados por primer episodio con bronquiolitis, con score de severidad >5 y Sat >97%.

	Criterios de exclusión: enfermedad cardíaca o respiratoria crónica, insuficiencia respiratoria.
Intervención:	Grupo intervención: 3 ml de SSH 3% + albuterol 0.25 mg/kg/día. Grupo control: 3 ml de SSF 0.9% + albuterol 0.25 mg/kg/día. Administración: 4 veces al día por 5 días. No especifica el tipo de nebulizador.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-no específica). Oxígeno suplementario.
Otros:	Virología: No

Autor, año: NCT01238848	Título: A Randomized Controlled Trial to Evaluate Efficacy of Nebulized Hypertonic Saline vs. Normal Saline in the Treatment of Hospitalized Children with Bronchiolitis	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Randomizado, pero no se describe la forma.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	No describe.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	18 exclusiones, 13 del grupo de SSH y 5 del grupo de SSF. Desbalance entre los grupos.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	Se describen todos los resultados	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro

Tabla B37

Evaluación de riesgo de sesgo (Nikhileshwar et al., 2022)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, enmascaramiento único, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Hospital General Sir Takhtasinhji. Tamaño muestral: 114 pacientes. Randomizados: 57 pacientes en grupo A y 57 pacientes en grupo B. Completaron el estudio: 57 pacientes en grupo A y 57 pacientes en grupo B. Género (niños): 26% en el grupo A, 28% del grupo B, del subgrupo de bronquiolitis. Edad: 8.45 meses en grupo A y 10.5 meses en grupo B. Criterios de inclusión: Bronquiolitis con taquipnea de leve a moderada, hipoxia, signos de dificultad respiratoria como aleteo nasal, y uso de músculos accesorios, a la examinación física hallazgo de sibilancias, crepitantes, roncus

	y espiración prolongada, otros hallazgos como conjuntivitis y rinitis aguda. Score de severidad de 0 a 15 pts. Criterios de exclusión: Episodios previos de sibilancias, niños <4 semanas, enfermedad crónica cardiopulmonar, inmunodeficiencia, severidad clínica (Fc: >200 lpm, Fr >80 rpm, Sat <94% a pesar de oxígeno suplementario), score de severidad sobre 15, letargia, convulsiones, alteración del estado de conciencia.
Intervención:	Grupo A: 2 ml de SSH 3% + 2 ml de epinefrina. Grupo B: 4 ml de SSH 3%. Administración: Cada 8 horas hasta alcanzar los criterios de alta o el alta. No menciona nebulizador.
Objetivos:	Score de severidad. Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios) Frecuencia cardiaca. Frecuencia respiratoria. Saturación de oxígeno. Terapia adicional. Eventos adversos.
Otros:	Virología: No.

Autor, año: Nikhileshwar, 2022	Título: Adrenaline Plus 3% NaCl vs. 3% NaCl by Nebulisation in Bronchiolitis in Children: A Prospective Randomized Study	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	No se describe	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	No se describe	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Es enmascaramiento único.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Es enmascaramiento único, pero no describe como.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Se analiza la totalidad de la muestra, pero no describe.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Ninguno	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro

Tabla B38

Evaluación de riesgo de sesgo (Ojha et al., 2014)

Métodos:	Características del estudio: Randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Colegio Médico Kathmandu. Tamaño muestral: 72 pacientes. Randomizados: 36 pacientes del grupo SSH3% y 36 del grupo SSF0.9%.

	<p>Completaron el estudio: 30 pacientes del grupo SSH3% y 31 del grupo SSF0.9%.</p> <p>Género (niños): 74%</p> <p>Edad: Media global de 8.5 meses con rango entre 45 días y 24 meses.</p> <p>Criterios de inclusión: Presentación clínica de bronquiolitis como primer episodio. Se define bronquiolitis como el primer episodio de sibilancias asociado a taquipnea, aumento en el esfuerzo respiratorio e infección del tracto respiratorio alto.</p> <p>Criterios de exclusión: Episodios previos de sibilancias, enfermedad cardíaca pulmonar crónica, inmunodeficiencia, insuficiencia respiratoria que requiera ventilación mecánica, inhalación de SSH o salbutamol 12 horas previas al ingreso, prematuros <34 semanas, Sat<85% aa.</p>
Intervención:	<p>Grupo I: 4 ml de SSF 0.9%.</p> <p>Grupo II: 4 ml de SSH 3%.</p> <p>Administración: Cada 8 horas hasta el alta. No especifica el nebulizador.</p>
Objetivos:	<p>Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta).</p> <p>Oxígeno suplementario.</p> <p>Score de severidad.</p> <p>Terapia adicional.</p> <p>Eventos adversos.</p>
Otros:	Virología: No.

Autor, año: Ojha et al., 2014	Título: A Comparative Study on Use of 3% Saline Versus 0.9% Saline Nebulization in Children with Bronchiolitis	
	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por computadora.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Números al azar en etiquetas, las soluciones eran de características similares.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	13 excluidos, 8 del grupo de SSH y 5 del grupo de SSF.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultaron resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B39

Evaluación de riesgo de sesgo (Pandit et al., 2013)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Hospital Multiespecialidad del gobierno sector 16. Tamaño muestral: 100 pacientes. Randomizados: 51 pacientes en grupo A y 49 pacientes en grupo B. Completaron el estudio: 51 pacientes en grupo A y 49 pacientes en grupo B. Género (niños): No específica. Edad: No reporta media de edad. Criterios de inclusión: con diagnóstico clínico de bronquiolitis, que fue definida como un corto historial de tos con sin fiebre, con duración menos de 7 días, a la examinación sibilancias y sea el primer episodio. Criterios de exclusión: congénita, prematuridad o ventilación mecánica durante el período neonatal, severa con shock, convulsiones, Fc >180 lpm, Fr >100 o insuficiencia respiratoria, presencia de consolidaciones en radiografía de tórax, desnutrición proteico-calórica grado dos o tres.
Intervención:	Grupo A: 4 ml de SSH 3% + 1 ml de 1:1000 de epinefrina Grupo B: 4 ml de SSF 0.9% + 1ml de 1:1000 de epinefrina. Administración: tres nebulizaciones con intervalos de una hora y posteriormente cada 6 horas hasta el alta. Nebulizador con flujo de oxígeno continuo a 6-8 litros por minuto.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios). Score de severidad. Frecuencia Respiratoria. Saturación de oxígeno. Frecuencia Cardíaca. Terapia adicionales. Eventos adversos.
Otros:	Virología: No

Autor, año: Pandit et al., 2013	Título: Utility of Hypertonic Saline in the Management of Acute Bronchiolitis in Infants: A Randomised Controlled Study	
	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Aleatorización por computadora.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Sobres sellados opacos.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No es enmascarado.	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No es enmascarado.	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	No se reportan exclusiones.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B40*Evaluación de riesgo de sesgo (Patil & Bellad, 2019)*

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Colegio Médico Jawaharlal Nehru Tamaño muestral: 96 pacientes. Randomizados: 48 pacientes en el grupo A y 48 en el grupo B. Completaron el estudio: 45 pacientes en el grupo A y 43 en el grupo B. Género (niños): 60.41% Edad: 7.7 meses en el grupo A y 7.8 meses en el grupo B. Criterios de inclusión: Diagnóstico de bronquiolitis con score de severidad clínica >4. Criterios de exclusión: Historial previo de sibilancias, cardiopatía congénita, enfermedad pulmonar, renal o hepática crónica, uso de broncodilatadores 2 horas previas al ingreso, Fc: >200 lpm, Fr: >80 rpm, Sat: <85% aa, letargia, alteración del sensorio, convulsiones, pretérmino con EG corregida <6 sem, inmunodeficiencia, corticoides inhalados u orales en las 2 semanas previas, aquellos que recibieron medicación inhalada para esta patología o alteración neurológica.
Intervención:	Grupo A 3 ml de SSH al 7% con L-adrenalina (0.1ml/kg/dosis en solución 1 en 10,000) Grupo B: 3 ml de SSH 3% con L-adrenalina (0.1ml/kg/dosis en solución 1 en 10,000) Administración: Cada 4 horas hasta el alta. Nebulizador tipo jet con máscara facial ajustada y flujo de oxígeno a 6 litros por minuto.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios). Score de severidad. Síntomas. Oxígeno suplementario. Eventos adversos. Frecuencia cardíaca. Saturación de oxígeno.
Otros:	Virología: No

Autor, año: Patil & Bellad, 2019	Título: Effectiveness of 7% versus 3% hypertonic saline nebulization in infants with acute bronchiolitis: A randomized controlled trail	
	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	No se describe como se generó la secuencia.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Se asignó la localización por sobres opacos.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No describe los enmascarados.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Se excluyeron 3 participantes del grupo A y 5 del grupo B por requerimiento de VM, desarrollo de bronconeumonía y cambio de tratamiento.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Ninguno	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro

Tabla B41

Evaluación de riesgo de sesgo (Ratajczyk-Pekrul et al., 2016)

Métodos:	Características del estudio: Randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: departamento de pediatría del hospital de neurología y pulmonología Szczecin. Tamaño muestral: 78 pacientes. Randomizados: 41 pacientes en el grupo intervención y 37 pacientes en el grupo control. Completaron el estudio: 39 pacientes en el grupo intervención y 35 pacientes en el grupo control. Género (niños): 59%. Edad: 4.43 meses en grupo control y 5.34 meses en grupo intervención. Criterios de inclusión: Bronquiolitis fue definida como: espiración prolongada, sibilancias y crepitantes, con antecedente de pocos días de infección respiratoria alta. Saturación <95% o score clínico >5. Criterios de exclusión: Prematuridad <34 semanas, enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas, deficiencia inmunológica, glucocorticoides sistémico, recibir en las últimas 24 horas nebulizaciones con soluciones hipertónica, Sat <85%. Pacientes con antecedentes de sibilancias previas sin cumplir los criterios diagnósticos mayores y menores de asma también fueron incluidos.
Intervención:	Grupo intervención: 3 ml de SSH 3% + 0.15 mg/kg de salbutamol. Grupo control: 3 ml de SSF 0.9% + 0.15 mg/kg de salbutamol. Administración: Cada 4 horas hasta el alta. Nebulizador con flujo de aires de 6-8 litros por minuto.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios) Score de severidad. Eventos adversos. Oxígeno suplementario.
Otros:	Virología: Si.

Autor, año: Ratajczyk-Pekrul et al., 2016	Título: The clinical use of hypertonic saline salbutamol in treatment of bronchiolitis	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por computadora, variables por distribución binomial.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	No se describe.	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	4 exclusiones, 2 pacientes de cada grupo.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B42

Evaluación de riesgo de sesgo (Reisi et al., 2018)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, triple ciego, múltiples grupos.
Participantes:	<p>Localización: Hospital Imam Hossein</p> <p>Tamaño muestral: 127 pacientes.</p> <p>Randomizados: Grupo 1: 32 pacientes, Grupo 2: 32 pacientes, Grupo 3: 32 pacientes, Grupo 4: 31 pacientes.</p> <p>Completaron el estudio: Grupo 1: 30 pacientes, Grupo 2: 30 pacientes, Grupo 3: 30 pacientes, Grupo 4: 30 pacientes.</p> <p>Género (niños): 62.2%</p> <p>Edad: 4.7 meses en grupo SSF, 5.7 meses en grupo SSH3%, 5.3 meses en grupo SSH5%, 4.3 meses en grupo SSH7%.</p> <p>Criterios de inclusión: Niños hospitalizados por diagnóstico de bronquiolitis, dificultad respiratoria aguda, primer episodio de sibilancias, radiografía de tórax compatible con bronquiolitis, score de severidad >5.</p> <p>Criterios de exclusión: historial familiar de asma, historial de atopia, historial de sibilancias previas, uso previo de corticoides o broncodilatadores, prematuridad <34 sem, pérdida de consciencia, historia de enfermedad crónica cardiopulmonar, neurológica, oncológica o inmunológica.</p>
Intervención:	<p>Grupo 1: 4 ml de SSH 3% + 1 ml (1/1000) de epinefrina</p> <p>Grupo 2: 4 ml de SSH 5% + 1 ml (1/1000) de epinefrina</p> <p>Grupo 3: 4 ml de SSH 7% + 1 ml (1/1000) de epinefrina.</p> <p>Grupo 4: 4 ml de SSF 0.9% + 1 ml (1/1000) de epinefrina</p> <p>Administración: Cada 4 horas hasta el alta. Nebulizador de oxígeno presurizado con máscara de oxígeno a 4 litros por minuto.</p>

Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta) Score de severidad. Oxígeno suplementario. Saturación de oxígeno.
Otros:	Virología: No.

Autor, año: Reisi, 2018	Título: Normal Saline vs. Hypertonic saline nebulization for acute bronchiolitis A randomized clinical trial.	
Crterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Generado por computadora. Lista de números aleatorios.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Viales con la intervención iguales, con cuatro diferentes códigos.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Triple ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Triple ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	7 pacientes fueron excluidos post randomización por empeoramiento de cuadro clínico.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	Se muestran todos los resultados sin preferencia por alguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B43

Evaluación de riesgo de sesgo (Saleem et al., 2020)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: departamento pediátrico del Hospital Infantil e Instituto de la Salud del Niño. Tamaño muestral: 206 pacientes. Randomizados: Grupo A: 103 pacientes y Grupo B: 103 pacientes. Completaron el estudio: Grupo A: 103 pacientes y Grupo B: 103 pacientes. Género (niños): 67.5% Edad: Media global 5.8 meses. Criterios de inclusión: niños entre 2 y 24 meses de cualquier género con bronquiolitis aguda, inicio de enfermedad en los últimos 5 días, con score de Wang >6. Criterios de exclusión: Displasia broncopulmonar, enfermedad neuromuscular, enfermedad pulmonar crónica, inmunodeficiencia, enfermedad cardíaca

	congénita, niños síntomas con alteraciones clínicas dismórficas o sin consentimiento.
Intervención:	Grupo A: 2 ml de SSH 3%. Grupo B: 2 ml de SSF 0.9%. Administración: Cada 4 horas hasta el alta. No menciona el tipo de nebulizador que se usó.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios) Eventos adversos. Síntomas.
Otros:	Virología: No.

Autor, año: Saleem, 2020	Título: Hypertonic saline versus normal saline nebulization in hospitalized children with acute bronchiolitis.	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	No especifica como genera la aleatorización, escogen por sobres sellados.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Al azar por sobres sellados	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Se analiza la totalidad de la muestra, pero no se describe.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan información.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Ninguno	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro

Tabla B44

Evaluación de riesgo de sesgo (Sarrell et al., 2002)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Clínica comunitaria pediátrica adolescente ambulatoria de Medicina general. Tamaño muestral: 70 pacientes. Randomizados: 35 pacientes en el grupo SSH3% y 35 pacientes en el grupo SSF 0.9% Completaron el estudio: 33 pacientes en el grupo SSH3% y 32 pacientes en el grupo SSF 0.9% Género (niños): 51.4% Edad: 12.5 meses con rango entre 3-24 meses. Criterios de inclusión: Bronquiolitis viral de leve a moderado.

	Criterios de exclusión: episodios previos de sibilancias, >24 meses, Sat < 96% aa con necesidad de hospitalización.
Intervención:	Grupo 1: 0.5 ml (5mg) terbutalina en 2 ml de SSF 0.9%. Grupo 2: 0.5 ml (5 mg) de terbutalina en 2 ml de SSH 3%. Administración: Cada 8 horas por 5 días. Nebulizador de tipo aerosol.
Objetivos:	Score de severidad Tasas de hospitalización. Score Nasr. Eventos adversos Frecuencia cardíaca
Otros:	Virología: Si.

Autor, año: Sarrell et al., 2002	Título: Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms.	
	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	No se describe.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Intervenciones de similares características, etiquetados por código.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	5 pacientes excluidos.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro

Tabla B45

Evaluación de riesgo de sesgo (Shahid et al., 2022)

Métodos:	Características del estudio: Randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Ibn-e-Siena Hospital, departamento de emergencia pediátrica Tamaño muestral: 220 pacientes. Randomizados: 110 pacientes en el grupo de SSH3% y 110 en el grupo de SSF 0.9% Completaron el estudio: 110 pacientes en el grupo de SSH3% y 110 en el grupo de SSF 0.9% Género (niños): 57.3% Edad: Media global de 7.9 meses.

	<p>Criterios de inclusión: bronquiolitis aguda definida como cuadro con menos de 5 días de evolución, severidad >4 pts. según score de Wang, acompañado de fiebre y tos, en las últimas 48 horas.</p> <p>Criterios de exclusión: Broncodisplasia pulmonar, enfermedad pulmonar crónica, desórdenes neuromusculares, alteración del sistema inmune o enfermedad cardíaca congénita.</p>
Intervención:	<p>Grupo intervención: 4 ml de SSH al 3%,</p> <p>Grupo control: 4 ml de SSF al 0.9%.</p> <p>Administración: Cada 4 horas por 24 horas. No especifica nebulizador.</p>
Objetivos:	<p>Tasa de hospitalización.</p> <p>Score de severidad.</p>
Otros:	Virología: No

Autor, año: Shahid, 2022	Título: Outcome of Hypertonic Saline Versus Normal Saline in Children with Acute Bronchiolitis	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	No se describe como se generó la secuencia, por método de lotería.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	No especifica	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No existe enmascaramiento	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No existe enmascaramiento.	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	No se describe retiradas, pero se analiza la totalidad de la muestra.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B46

Evaluación de riesgo de sesgo (Sharma et al., 2013)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	<p>Localización: SMS Hospital campus Jaipur.</p> <p>Tamaño muestral: 250 pacientes.</p> <p>Randomizados: 125 pacientes en el grupo SSH 3% y 125 pacientes en el grupo SSF 0.9%</p> <p>Completaron el estudio: 125 pacientes en el grupo SSH 3% y 123 pacientes en el grupo SSF 0.9%</p> <p>Género (niños): 79.2%</p> <p>Edad: 4.3 meses en grupo de SSH y 4.18 meses en grupo SSF.</p>

	<p>Criterios de inclusión: bronquiolitis viral con necesidad de hospitalización con score de severidad de 3-6, se define bronquiolitis como el primer episodio de sibilancias acompañado de un pródromo de infección respiratoria alta que incluya: tos, fiebre leve, que progresa a disnea.</p> <p>Criterios de exclusión: Alteración de la conciencia, enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, episodios previos de sibilancias, dificultad respiratoria progresiva que necesite ventilación mecánica, recibir soluciones salina hipertónica en las 12 horas previas al ingreso.</p>
Intervención:	<p>Grupo intervención: 4 ml de SSH 3% + 2.5 mg de salbutamol.</p> <p>Grupo control: 4 ml de SSF 0.9% + 2.5 mg de salbutamol.</p> <p>Administración: cada 4 horas hasta el alta. Nebulizador de tipo Jet a flujo de oxígeno de 7 litros por minuto por máscara facial.</p>
Objetivos:	<p>Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios).</p> <p>Score de severidad.</p> <p>Eventos adversos.</p>
Otros:	Virología: No.

Autor, año: Sharma et al., 2013	Título: Hypertonic (3%) saline vs 0.93% saline nebulization for acute viral bronchiolitis a randomized controlled trial	
	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Generado por computadora.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Soluciones de características similares, etiquetado por código.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	2 exclusiones en el grupo de SSF.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultaron resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B47

Evaluación de riesgo de sesgo (S. Sharma et al., 2020)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Hospital colegio médico de Nalanda. Tamaño muestral: 98 pacientes.

Evaluación de riesgo de sesgo (Silver et al., 2015)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: hospital de Tercer nivel pediátrico. Tamaño muestral: 227 pacientes. Randomizados: 113 en el grupo de SSH3% y 114 pacientes en el grupo SSF0.9% Completaron el estudio: 93 en el grupo de SSH3% y 97 pacientes en el grupo SSF0.9% Género (niños): 44.9% Edad: 3.9 meses en el grupo de SSH y 4.4 meses en grupo SSF. Criterios de inclusión: Una constelación de síntomas clínicos que incluyen un antecedente de infección respiratoria alta seguida de un aumento en el refuerzo respiratorio y sibilancias. Los niños debían cumplir con criterios de hospitalización determinados por el investigador a cargo como son: hipoxia o saturación <92% despiertos, deshidratación o intolerancia oral, taquipnea o retracciones moderadas que indican dificultad respiratoria. Criterios de exclusión: Tratamiento continuo con corticoides por estatus asmático o broncodilatadores, enfermedad cardiopulmonar crónica que implique una inestabilidad hemodinámica, enfermedad pulmonar crónica como broncodisplasia pulmonar o que requiera de diuréticos, oxígeno. Fibrosis quística, trisomía 21, inmunodeficiencia, receptor de trasplante, enfermedad neuromuscular, admisión directa a UCI, nebulización con solución salina hipertónica 12 horas previas, barrera de lenguaje, inclusión al estudio después de 12 horas de su ingreso.
Intervención:	Grupo intervención: 4 ml de SSH 3% Grupo control: 4 ml de SSF 0.9% Administración: Cada 4 horas hasta el alta. Nebulizador de tipo misty max, aerosol, conectado a oxígeno presurizado a 5 litros por minuto.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios) Eventos adversos. Readmisiones. Score de severidad. Terapia adicional.
Otros:	Virología: Si

Autor, año: Silver et al., 2015	Título: 3% Hypertonic saline versus normal saline in inpatient bronchiolitis: A randomized controlled trial	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por computadora en bloques de 8.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Intervenciones de características similares, preparadas por prestador externo.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	37 exclusiones, 20 del grupo de SSH y 17 de grupo SSF, sin cambios en las características de base.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	Se reportan todos los resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B49

Evaluación de riesgo de sesgo (Singh et al., 2020)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Hospital terciario de enseñanza, ala pediátrica de Jaipur. Tamaño muestral: 360 pacientes. Randomizados: 177 pacientes en el grupo A y 183 pacientes en el grupo B. Completaron el estudio: 172 pacientes en el grupo A y 179 en el grupo B. Género (niños): 57.7% Edad: 9.4 meses en grupo A y 8.5 meses en grupo B. Criterios de inclusión: Pacientes con bronquiolitis como primer episodio de sibilancia, con pródromo de infección respiratoria alta como rinorrea, tos, fiebre, disnea progresiva. Criterios de exclusión: Niños con enfermedad cardíaca previa, alteración de la conciencia, enfermedad respiratoria crónica, episodio de sibilancias previo, dificultad respiratoria progresiva que necesita soporte respiratorio, recibir solución SSH 12 horas previos al ingreso, score de severidad > 6.
Intervención:	Grupo intervención: 4 ml de SSH 3% + 1.5 mg de Epinefrina. Grupo control: 4 ml de SSF 0.9% + 1.5 mg de epinefrina. Administración: 6 veces al día hasta el alta. Nebulizado por máscara facial por flujo de oxígeno a 7 litros por minuto.
Objetivos:	Score de severidad. Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta) Saturación de oxígeno. Frecuencia Respiratoria. Eventos adversos.
Otros:	Virología: No.

Autor, año: Singh	Título: Comparative efficacy of nebulization with 3% hypertonic saline and 0.9% normal saline in the management of acute bronchiolitis	
Crterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Generado por computadora.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Etiquetados por código con contenedores de características idénticas.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Las intervenciones tenían un código que no fue proporcionado al personal.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Dos pacientes del no grupo de NS y 1 de SSH fueron excluidos por falta de seguimiento. Dos pacientes de NS y 4 de SSH fueron excluidos por intervención descontinuada.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultaron resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B50

Evaluación de riesgo de sesgo (Sohail Shahzad et al., 2022)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: Departamento de pediatría del hospital de enseñanza Central Park Tamaño muestral: 60 pacientes. Randomizados: 30 pacientes en grupo de SSH 3% y 30 pacientes en grupo de SSF 0.9%. Completaron el estudio: 30 pacientes en grupo de SSH 3% y 30 pacientes en grupo de SSF 0.9%. Género (niños): 68.3% Edad: 8.1 meses en grupo de SSF y 8.6 meses en grupo de SSH 3% Criterios de inclusión: Niños de 2m-2 años con el primer episodio de bronquiolitis, definida como condición con síntomas y signos clínicos que incluyen un pródromo viral respiratorio superior, fiebre > 99F°, estornudos,

	Edad: 5.2 meses en el grupo de SSH y 5.5 meses en grupo SSF 0.9%. Criterios de inclusión: Pacientes con rinorrea, tos, dificultad respiratoria, esfuerzo respiratorio y roncus a la auscultación. Criterios de exclusión: No menciona
Intervención:	Grupo I: 4 ml de SSH 3%. Grupo II: 4 ml de SSF 0.9% Administración: Cada 8 horas hasta el alta. Nebulizador de tipo aire comprimido.
Objetivos:	Score de severidad. Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta) Eventos adversos. Oxígeno suplementario. Resolución de síntomas.
Otros:	Virología: No.

Autor, año: Tarequl Islam, 2018	Título: Comparative Efficacy of Nebulized 3% Hypertonic Saline versus 0.9% Normal Saline in Children with Acute Bronchiolitis	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Escoger sobre opacos con código asignado.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Por método de lotería.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No es enmascarado.	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No es enmascarado.	□ Bajo / ■ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	Se analiza la totalidad de la muestra, no describe.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se describe todos los resultados que establecieron en un principio.	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro
Otros sesgos	No menciona criterios de exclusión	□ Bajo / □ Alto / ■ No es claro

Tabla B53

Evaluación de riesgo de sesgo (Teunissen et al., 2014)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, múltiples grupos, controlado.
Participantes:	Localización: 11 hospitales generales y 1 centro médico de tercer nivel. Tamaño muestral: 292 pacientes. Randomizados: 93 pacientes en el grupo SSF 0.9%, 97 pacientes en el grupo SSH 3% y 102 pacientes en el grupo SSH 6%.

	<p>Completaron el estudio: 81 pacientes en el SSF 0.9%, 84 pacientes en el grupo SSH 3% y 84 pacientes en el grupo SSH 6%.</p> <p>Género (niños): 48.3%</p> <p>Edad: Media global de 3.4 meses con rango entre 10 días y 23 meses.</p> <p>Criterios de inclusión: Con bronquiolitis de leve a moderada, con score de severidad de Wang >3. Bronquiolitis definida por infección del tracto respiratorio superior acompañado de sibilancias, taquipnea y disnea.</p> <p>Criterios de exclusión: Si el score de Wang después de la inhalación de salbutamol mejoraba en al menos 2 puntos, enfermedad cardíaca congénita de importancia hemodinámica, enfermedad pulmonar crónica preexistente, inmunodeficiencia de células T, tratamiento con corticoides, sibilancias previas, alergia alimentaria o eczema.</p>
Intervención:	<p>Grupo Intervención 1: 4 ml de SSH 3% + 2.5 mg de salbutamol.</p> <p>Grupo Intervención 2: 4 ml de SSH 6% +2.5 mg de salbutamol</p> <p>Grupo Intervención 3: 4 ml de SSF 0.9 % + 2.5 mg de salbutamol.</p> <p>Administración: Cada 8 horas hasta el alta. Nebulizador tipo Hot Top Plus con flujo de oxígeno entre 6-8 litros por minuto.</p>
Objetivos:	<p>Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-criterios)</p> <p>Oxígeno suplementario.</p> <p>Eventos adversos.</p> <p>Score de severidad.</p> <p>Terapia adicional.</p>
Otros:	Virología: Si

Autor, año: Teunissen et al., 2014	Título: The effect of 3% and 6% hypertonic saline in viral bronchiolitis: A randomised controlled trial	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Aleatorización por bloque de 6. No especifica con que herramienta.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Intervención de similares características, los códigos eran guardados por personal de farmacia.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	43 exclusiones, 13 del grupo de SSH 3%, 18 del grupo de SSH 6%, 12 del grupo de SSF.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultaron resultados.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro

Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Por método de lotería. No describe más	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No se describe el método.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	8 pacientes fueron excluidos por aumento en el score de severidad más de 9 (2 en grupo 1, 1 en grupo 2, 2 en grupo 3 y 3 en grupo 5).	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultado.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro

Tabla B55

Evaluación de riesgo de sesgo (Wu et al., 2014)

Métodos:	Características del estudio: randomizado, doble ciego, paralelo, controlado.
Participantes:	Localización: dos salas de emergencia de un hospital de Tercer nivel. Tamaño muestral: 408 pacientes. Randomizados: 197 pacientes en el grupo SSF 0.9% y 211 pacientes en el grupo SSH 3%. Completaron el estudio: 197 pacientes en el grupo SSF 0.9% y 211 pacientes en el grupo SSH 3%. Género (niños): 62.3% Edad: 6.4 meses en el grupo SSF 0.9% y 6.57 meses en el grupo SSH. Criterios de inclusión: con diagnóstico primario de bronquiolitis viral durante la época de bronquitis en noviembre hasta abril. Criterios de exclusión: sibilancias previas o uso de broncodilatador, prematuros <34 semanas, enfermedades cardíacas congénitas cianotizantes, enfermedad pulmonar crónica, traqueostomía.
Intervención:	Grupo intervención: 2.5 mg de albuterol + 4 ml de SSH 3% Grupo control: 2.5 mg de albuterol + 4 ml de SSF 0.9%. Administración: una sola dosis, en caso de requerir dos dosis se administra cada 20 minutos. Nebulizador de pequeños volúmenes.
Objetivos:	Tasas de hospitalización Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta) Score de severidad Terapias adicionales Oxígeno suplementario Eventos adversos.
Otros:	Virología: Si

Autor, año: Wu et al., 2014	Título: Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: A randomized clinical trial	
Criterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Generado por computadora.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Preparada por un persona externa al estudio, y almacenada con códigos secuenciales.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Doble ciego.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	Doble ciego. Cegado para investigadores, personal, padres.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	No se reportan exclusiones desde ER.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro
Otros sesgos	Ninguno.	■ Bajo / □ Alto / □ No es claro

Tabla B56

Evaluación de riesgo de sesgo (Yasin et al., 2021)

Métodos:	Características del estudio: Cuasi-randomizado, open label, paralelo, controlado.
Participantes:	<p>Localización: Hospital Universitario de Cork.</p> <p>Tamaño muestral: 50 pacientes.</p> <p>Randomizados: 25 pacientes en el grupo de SSH y 25 pacientes en el grupo AR+ AD.</p> <p>Completaron el estudio: 18 pacientes en el grupo SSH y 16 pacientes en el grupo AR+ AD.</p> <p>Género (niños): No menciona.</p> <p>Edad: 4.1 meses en grupo de epinefrina y 5.3 meses en grupo de SSH.</p> <p>Criterios de inclusión: Lactantes con bronquiolitis de severidad moderada. Definida por irritabilidad intermitente, taquipnea, aleteo nasal, retracciones costales moderadas, hundimiento traqueal, dificultad para la alimentación, Sat entre 90-93% que requieran <2 litros por minuto de oxígeno, apneas de menos de 10 segundos. de duración. Prematuros sin cardiopatías.</p> <p>Criterios de exclusión: Bronquiolitis severa o leve. Administración previa de corticoides inhalados u orales, en las últimas 4 semanas, condición cardíaca significativa, enfermedad respiratoria severa previa o persistente (más de 4 sem), enfermedad neurológica, inmunológica u oncológica, episodio de sibilancias previo.</p>

Intervención:	Grupo intervención: Adrenalina racémica, 0.2 ml de adrenalina racémica en 1.8 ml de agua destilada. a la admisión y cada 6 horas Grupo control: 2 ml de SSH 3% a la admisión y después cada hora o cada 4 horas según sea necesario. Administración: Hasta el alta. No menciona el tipo de nebulizador.
Objetivos:	Tiempo de estancia hospitalaria (Admisión-alta) Oxígeno suplementario. Eventos adversos.
Otros:	Virología: No

Autor, año: Yasin, 2021	Título: Role of nebulized epinephrine in moderate bronchiolitis: a quasi-randomized trial	
Crterios	Explicación breve	Riesgo
Generación de la secuencia aleatoria. (Sesgo de selección)	Por orden de llegada, de base alternativa, no especifica más.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Ocultamiento de la asignación. (Sesgo de selección)	Estudio cuasi randomizado, de base alternativa.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input checked="" type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (Sesgo de detección)	No es enmascarado.	<input type="checkbox"/> Bajo / <input checked="" type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Datos de resultado incompletos (Sesgo de desgaste)	9 pacientes de grupo de SSH y 7 pacientes de RE fueron excluidos por cuadro clínico leve y evitar contaminación de la investigación. y 1 niño de grupo de RE y 3 de SSH fueron excluidos por gravedad del cuadro.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Notificación selectiva de los resultados. (Sesgo de notificación)	No se ocultan resultados.	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro
Otros sesgos	Ninguno	<input checked="" type="checkbox"/> Bajo / <input type="checkbox"/> Alto / <input type="checkbox"/> No es claro