



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA Y PUERICULTURA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**BRONQUIOLITIS Y USO DE NEBULIZACION CON SALBUTAMOL, SOLUCION
SALINA 3%, O AMBAS**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Pediatría y
Puericultura.

Francia Elena Rocha Vásquez

Gabriel Oscar Sifontes Rodríguez

Tutor: Antonia Abrodos

Caracas, Julio 2013

Dra. Antonia Abrodos

Tutora

Dra. Antonia Abrodos

Directora del Postgrado de Pediatría y Puericultura

Dra. Marcela Aburto

Coordinadora del Curso

Dra. Tatiana Drummond/ Dra. Lolita López

Asesor Metodológico

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|--------------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN | 6 |
| METODOS | 25 |
| RESULTADOS | 28 |
| DISCUSIÓN | 30 |
| CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES | 34 |
| AGRADECIMIENTO | 35 |
| REFERENCIAS | 36 |
| ANEXOS | 40 |

BRONQUIOLITIS Y USO DE NEBULIZACION CON SALBUTAMOL, SOLUCION SALINA 3%, O AMBAS

Francia Elena Rocha Vásquez, Pasaporte N° 32906481 . Sexo: Femenino, E-mail: franciarocha@hotmail.com. Telf: 0416-2080454/04241364784. Dirección: Avenida Bertorelli. Los Teques. Estado Miranda. Curso de Especialización en Pediatría Médica y Puericultura;

Gabriel Oscar Sifontes Rodriguez, C.I.17216653. Sexo: Masculino, E-mail: gabrielsifontes@gmail.com. Telf: 0414-3669445/0212-9781965. Dirección: Urbanización Cumbres de Curumo, Calle Rio Orinoco, Baruta Estado Miranda. Curso de Especialización en Pediatría Médica y Puericultura;

Tutor: **Antonia Abrodos Ramayo**, C.I. 5218278. Sexo: Femenino, E-mail: aabrodosr@gmail.com. Telf: 0416-6243634/02124221190. Dirección: Urbanización Luis Hurtado, Casa Nro 3, El Junquito. Especialista en Pediatría Médica y Puericultura

RESUMEN

La bronquiolitis es una de las principales afecciones respiratorias en la edad pediátrica en todo el mundo, siendo la principal causa de ingreso por infección respiratoria aguda de vías bajas en niños menores de 2 años ⁽¹⁾. Objetivo: Evaluar el uso de nebulizaciones con Salbutamol, Solución Hipertónica al 3%, o ambas. Método: Se revisaron 349 historias clínicas de pacientes hospitalizados con dicho diagnóstico durante el periodo de enero del 2010 al mes de agosto del 2012, que recibieron el tratamiento mencionado y de acuerdo a esto se organizaron 3 grupos que fueron evaluados entre otros mediante una escala clínica. Resultados: luego de aplicar criterios de exclusión, se tomaron y analizaron 115 historias, resultando que ninguna de las variables estudiadas (días de hospitalización, duración del tratamiento, evolución clínica, cambios en la saturación arterial de oxígeno) tuvo diferencias estadísticamente

significativas con respecto al uso de los diferentes esquemas terapéuticos estudiados. Conclusiones: la evolución clínica de los pacientes con bronquiolitis, no tiene diferencias significativas con el uso de diferentes tratamientos como salbutamol y/o solución hipertónica al 3%.

Palabras Claves: *Bronquiolitis, Salbutamol, solución salina hipertónica al 3%.*

ABSTRACT

Bronchiolitis is a major respiratory disease in children worldwide, the main cause of hospitalization for acute respiratory tract infection in children younger than 2 years old ⁽¹⁾. Objective: To assess the effects of the use of nebulized Salbutamol, 3% hypertonic saline or their combination. Method: We reviewed medical records of 349 patients hospitalized with this diagnosis during the period January 2010 to August 2012, who received the treatment mentioned and accordingly 3 groups were organized among others who were assessed by a clinical scale. Results: after applying exclusion criteria, were taken and analyzed 115 stories, with the result that none of the variables studied (days of hospitalization, duration of treatment, clinical course, changes in arterial oxygen saturation) had statistically significant differences with respect to use of different therapeutic regimens studied. Conclusions: Our results are consistent with those reported in the literature regarding the clinical course of patients with bronchiolitis, which has no significant difference with the use of different treatments such as salbutamol and / or 3% hypertonic solution.

KEY WORDS: *Bronchiolitis, albuterol, nebulized 3% hypertonic saline.*

INTRODUCCION

La bronquiolitis es la infección respiratoria baja más común en los lactantes. La mayoría de los episodios tienen como agente causal el virus syncytial respiratorio (VSR). Muchos estudios han demostrado que al menos el 1% de los niños menores de 24 meses de edad son hospitalizados por bronquiolitis.⁽¹⁾

El tratamiento fundamental consiste en manejo de soporte con administración de líquidos, oxígeno suplementario, observación y soporte ventilatorio en caso de ser necesario. Otros tipos de tratamiento son controversiales.⁽¹⁾

Aunque la bronquiolitis es caracterizada por obstrucción de las vías aéreas por restos epiteliales, producción de moco y edema más que el broncoespasmo en sí, el uso de broncodilatadores es usado continuamente.⁽²⁾

El papel de los broncodilatadores en el tratamiento de la bronquiolitis ha sido sujeto de muchos estudios y revisiones sistemáticas basadas en la evidencia, sin embargo la variedad terapéutica y los cortos periodos de los estudios no dejan claridad al respecto. Similar situación ocurre en relación a los días de hospitalización y la duración de la enfermedad.⁽¹⁾

El uso de las soluciones salinas hipertónicas está surgiendo como una opción terapéutica efectiva, ya sea por si sola o como coadyuvante de los tratamientos tradicionalmente utilizados.

Planteamiento y delimitación del problema

La bronquiolitis es una de las principales consultas en emergencia pediátrica, siendo la principal causa de ingreso por infección respiratoria aguda de vías bajas en los niños menores de 2 años ⁽³⁾. Con una incidencia anual del 10% en los lactantes y una tasa de ingreso hospitalario entre el 2 y el 5%, con incremento importante en los últimos años ^(4,5).

En Venezuela para el año 2011 se registró un total de 62.609 casos de bronquiolitis en menores de 2 años y para el año 2008 según el anuario de Mortalidad publicado por el ministerio fallecieron un total de 32 menores de dos años con diagnóstico de bronquiolitis. ⁽⁸⁾

En el departamento de pediatría del Hospital Universitario de Caracas (HUC), según el servicio de estadística y registros médicos durante el año 2010-2011 se hospitalizaron 900 pacientes, de los cuales 126 fueron por dicho diagnóstico (95 pacientes en el servicio de pediatría médica y 31 en pediatría médica infecciosa) representando la quinta causa de hospitalización en ésta área con un 4,69%. ⁽⁹⁾

Existen controversias científicas en cuanto a cual tratamiento de la bronquiolitis es más efectivo, lo cual genera gran variabilidad en el abordaje de esta entidad. ⁽¹⁾ Con frecuencia se utilizan de forma indiscriminada muchos tratamientos cuya eficacia no está demostrada. Diferentes estilos en la experiencia clínica habitual pueden conducir a variaciones no solo en el consumo de recursos sanitarios, sino también en los resultados clínicos obtenidos, en la calidad de la práctica asistencial y en la equidad de acceso y utilización de los servicios. ⁽²⁾

En vista del debate que suscita el tratamiento de dicha patología, se plantea la siguiente interrogante ¿será que existen diferencias en el uso de nebulizaciones con salbutamol, con solución salina hipertónica al 3% o ambas, en pacientes con diagnóstico de bronquiolitis

durante el periodo comprendido entre enero del año 2010 a agosto del 2012, en el servicio de pediatría médica del HUC.

Justificación e importancia

La bronquiolitis es una de las principales causas de hospitalización en niños menores de 1 año de edad en EE.UU. El número de hospitalizaciones por esta causa se ha duplicado en los últimos 10 años en países como Canadá. ⁽⁴⁾ Tiene un alto grado de morbilidad, la cual ha ido ascendiendo en las últimas décadas, aunque conserva un bajo índice de mortalidad (aproximadamente 400 muertes/año en EE.UU). ⁽⁵⁾

Precisan ingreso por bronquiolitis aguda en el primer año de vida un 2-5% de los niños. Un 3% de los niños que consultan en urgencias y hasta un 20% de los pacientes ingresados pueden ingresar a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP). ⁽²⁾

Respecto al tratamiento de la bronquiolitis se conoce un amplio grupo de agentes farmacológicos, de los cuales aún no se ha logrado estimar la superioridad de alguno de ellos. La respuesta clínica encontrada en los diferentes esquemas es variada, sin poder permitir a los grupos de expertos poder realizar recomendaciones claras.

La literatura mundial reporta los beneficios de la solución salina hipertónica al 3% en el manejo de estos pacientes con modificaciones importantes en las puntuaciones de gravedad clínica, sin embargo la casuística local no se conoce.

Por lo anteriormente expuesto se consideró la importancia de realizar esta investigación, con la finalidad de evaluar la evolución clínica de acuerdo al tratamiento

recibido y de esta manera según los resultados obtenidos contribuir a las estadísticas propias y establecer las posibles pautas de tratamiento de los pacientes con diagnóstico de bronquiolitis que ingresan al servicio de Pediatría Médica del Hospital Universitario de Caracas.

Antecedentes

La bronquiolitis aguda es una enfermedad muy frecuente en la infancia que origina una gran demanda asistencial en atención primaria y en los servicios de urgencias.⁽²⁾

Múltiples estudios tienen diferencias en cuanto al diagnóstico, tratamiento y manejo de los pacientes con bronquiolitis, lo cual revela la falta de consenso. Incluso son difíciles de comparar porque los estudios utilizan parámetros de medición no validados o que no tienen significativa correlación con la clínica.⁽⁵⁾ Salvo las medidas generales como la aspiración de secreciones y el mantenimiento de la hidratación, ninguna otra intervención es aceptada de forma generalizada; de hecho, tratamientos ampliamente utilizados, como los broncodilatadores inhalados, solo se recomiendan de forma tentativa, valorando individualmente la respuesta y tolerancia a los mismos. Por otro lado, se ha podido comprobar que incluso las recomendaciones que mayor grado de evidencia tienen son escasamente seguidas en la práctica clínica.⁽¹⁾

La contracción del músculo liso pareciera desempeñar un pequeño rol en la patogenia, lo cual podría explicar el beneficio limitado de los broncodilatadores en algunos estudios.⁽⁵⁾

Las características patológicas predominantes en los recién nacidos con bronquiolitis viral aguda son el edema y el taponamiento por moco de las vías aéreas. La solución salina hipertónica nebulizada puede reducir estas alteraciones anatomopatológicas y disminuir la obstrucción de las vías respiratorias.⁽¹⁰⁾

En Israel, Tal Guy et al., realizaron un estudio controlado, doble ciego, ramdomizado que incluyó 93 pacientes con diagnóstico de bronquiolitis, 45 de ellos recibieron nebulizaciones de epinefrina disuelta en 4 ml de solución 0,9% (Grupo I) y 48 pacientes la recibieron disuelta en 4 ml de solución hipertónica al 3% (Grupo II), tres veces al día desde el ingreso hasta el alta. Las puntuaciones del score clínico al inicio del estudio fueron de $7,6 \pm 0,7$ para el grupo I frente a $7,4 \pm 1,3$ en el grupo II ($p = \text{NS}$). Sin embargo, los resultados clínicos en los días 1 y 2 después de la inhalación diferían significativamente entre los dos grupos, a favor de Grupo II: 7 ± 1 vs. $6,25 \pm 1,1$ ($p < 0,05$), y $6,45 \pm 5,35$ Vs $1 \pm 1,35$ ($P < 0,05$), respectivamente. Este trabajo reveló que las nebulizaciones con solución hipertónica al 3% disminuyeron el tiempo de hospitalización de $3,6 \pm 1,6$ a $2,8 \pm 1,3$ días ($p < 0,05$), a diferencia de aquellos que recibieron nebulizaciones con solución 0,9% que presentaron prácticamente alteraciones en éste parámetro 3.5 ± 1.7 .⁽¹¹⁾

En China, Zhang Linjie et al, demostraron en un metanálisis que la solución salina nebulizada al 3% acortó la duración de la hospitalización. Los resultados agrupados indicaron que la duración media de la estancia hospitalaria de los recién nacidos tratados con solución salina nebulizada al 3% fue más corta, estadísticamente significativa, comparada con la de los tratados con solución salina nebulizada al 0,9%, con una DM de -0,94 días (IC del 95%: -1,48 a -0,40; $p = 0,0006$). Este resultado representa una reducción de 25,9% de la duración media de la estancia hospitalaria del grupo con solución salina al 0,9%, además demostraron una mejoría significativa al segundo y tercer día de tratamiento en pacientes hospitalizados con diagnóstico de bronquiolitis que recibieron nebulizaciones con solución hipertónica al 3% sobre aquellos que recibieron nebulizaciones con solución 0,9%.⁽⁸⁾ La magnitud de la mejoría en la escala de puntuación clínica en los tres primeros días representa un 20% de reducción

respecto al grupo control, mayor en pacientes ambulatorios que en ingresados, en los que podría considerarse cuantitativamente discreta.⁽¹⁰⁾ Se considera a la nebulización hipertónica 3% como una medida, segura, barata y efectiva para reducir la duración hospitalaria en pacientes con bronquiolitis.⁽¹¹⁾

Algunos médicos tienden a usar actualmente nebulizaciones con solución salina hipertónica al 3% junto con algún broncodilatador como el salbutamol, por el supuesto riesgo que tiene la solución hipertónica de inducir broncoespasmo en algunos pacientes, sin embargo en su trabajo Ralston et al, demuestran que los pacientes tratados solamente con solución hipertónica presentaron menos efectos adversos, en un estudio de cohorte retrospectivo con niños de 2 años de edad que fueron hospitalizados con el diagnóstico primario de bronquiolitis. Los registros fueron analizados sin evidenciarse efectos adversos relacionados con esta terapia. Otros resultados clínicos evaluados incluyeron las puntuaciones de distrés respiratorio, el tiempo de uso de broncodilatadores en relación con solución salina hipertónica al 3%, la transferencia a un nivel superior de atención, y el reingreso dentro de 72 horas después del alta. Se les administró un total de 444 dosis de solución salina al 3%, de las cuales 377 dosis (85%) se administraron sin broncodilatadores como adyuvante. Se documentó un episodio de broncoespasmo, con una tasa del 0,3% (intervalo de confianza 95%: 0,01%- 1,6%).⁽¹²⁾

Para investigar el uso de solución salina hipertónica al 3% nebulizada en el tratamiento de la bronquiolitis viral en pacientes moderadamente enfermos Kuzik et al. realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado, multicéntrico. Un total de 96 niños (edad media de 4,7 meses, rango de 0,3 a 18 meses) fueron ingresados en el hospital para recibir tratamiento para bronquiolitis viral y posteriormente aleatorizados para

recibir, en un diseño doble ciego, dosis repetidas de solución salina hipertónica nebulizada al 3% (grupo de tratamiento) ó de solución salina normal 0.9% (grupo de control), además de la terapia de rutina ordenada por el médico tratante. El objetivo principal fue medir la duración de la estancia hospitalaria. El grupo que recibió solución hipertónica al 3% presentó una reducción clínicamente relevante del 26% de estancia hospitalaria (2,6 +/- 1,9 días), frente a los 3,5 +/- 2,9 días en el grupo control. El tratamiento fue bien tolerado, sin efectos adversos atribuibles al tratamiento.⁽¹³⁾ Luo Z, Fu Z, Liu E, et al, realizaron un estudio randomizado controlado, doble ciego en 112 pacientes con bronquiolitis moderada o severa, quienes recibieron nebulizaciones cada 2 horas por 3 dosis, luego cada 4 horas por 5 dosis y finalmente cada 6 horas hasta el alta médica, 55 pacientes con solución 0,9% y 57 con solución hipertónica al 3%, disminuyendo de manera estadísticamente significativa el score clínico de manera mucho más rápida en pacientes que recibieron nebulizaciones con solución hipertónica.⁽³³⁾

La administración de corticoesteroides, para el tratamiento de la bronquiolitis también es controversial. Los estudios en los cuales se basa la Guía de la Asociación Americana de Pediatría (APP) revelan que no estaban asociados con una reducción significativa de los scores clínicos, las tasas de hospitalización, o estancia hospitalaria. Estudios subsecuentes respaldan esos resultados. Uno de ellos es un estudio multicéntrico del Pediatric Emergency Care Applied Research Network, que incluyó a 600 pacientes previamente sanos con un primer episodio de bronquiolitis a quienes se les administró una dosis de dexametasona oral sin diferencias significativas con el placebo.⁽⁵⁾

Corneli et al, realizaron un estudio doble ciego, aleatorizado, comparando el uso de una dosis única vía oral de dexametasona (1 mg/kg/do) versus placebo, en 600 niños (entre 2 y 12

meses de edad) con un primer episodio de sibilancias, diagnosticado en el área de emergencia como bronquiolitis de moderada a severa, según el puntaje del “Respiratory Assessment Change Score (RACS)”. Los resultados fueron similares en ambos grupos. La tasa de admisión fue 39,7% de los niños asignados a dexametasona, en comparación con el 41,0% de los asignados a placebo. Ambos grupos presentaron una mejoría respiratoria durante la observación, en las primeras 4 horas con descenso de -5,3 puntos para dexametasona, en comparación con el -4,8 puntos en el grupo placebo (diferencia absoluta -0,5, IC 95%, -1,3 a 0,3), por lo cual se concluye en este estudio que no se recomienda el uso de dicho esteroide en bronquiolitis.⁽¹⁴⁾

Recientemente se publicó el estudio Canadian Bronchiolitis Epinephrine Steroid Trial (CanBEST) este estudio multicéntrico, doble ciego, en el que participaron 800 pacientes, entre 6 semanas y 12 meses de edad, fue diseñado para determinar el efecto de la adrenalina nebulizada y los corticosteroides sistémicos en el tratamiento de pacientes ambulatorios con bronquiolitis. En este ensayo, la terapia combinada con epinefrina y dexametasona, en comparación con el placebo, parece reducir la tasa de admisión hospitalaria y mostró una reducción del riesgo relativo del 35% (*P.02*).⁽⁴⁾

La adrenalina tiene un potencial beneficio teórico en el tratamiento de la bronquiolitis por su propiedad alfa-adrenérgica (con efectos vasoconstrictores y la reducción del edema), además del efecto beta-adrenérgico (broncodilatador) y en el alivio de la obstrucción al flujo aéreo.⁽¹⁾ Sin embargo, una revisión en Cochrane, hecha por Hartling L et al, demostró que la epinefrina nebulizada para la bronquiolitis aguda produce una mejoría moderada a corto plazo en los pacientes ambulatorios, pero no en los hospitalizados.⁽⁸⁾ Aunque se considera que no se

debe utilizar adrenalina nebulizada de forma rutinaria, con una relación beneficio-riesgo parcialmente desfavorable.⁽¹⁾

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado, llevado a cabo por Wainwright et al., comparando nebulizaciones con epinefrina versus placebo en 194 niños ingresados en cuatro hospitales de Queensland, Australia, con diagnóstico clínico de bronquiolitis. Se administró un ciclo de tres nebulizaciones con epinefrina en el primer grupo y en el grupo control se administró un ciclo de tres nebulizaciones con 4 ml de solución salina fisiológica. Las observaciones se realizaron al momento del ingreso, y luego a los 30 minutos y 60 minutos después de las nebulizaciones. No hubo diferencias significativas en la disminución de la frecuencia respiratoria, tensión arterial y/o esfuerzo respiratorio, sin embargo la frecuencia cardíaca aumentó significativamente después del tratamiento con epinefrina ($P = 0,02$ y $P < 0,001$).⁽¹⁵⁾

Algunos estudios como el de Summer et al., señalan que la combinación de epinefrina nebulizada más dexametasona oral, es la opción más rentable de tratamiento, ya que es más eficaz en el control de síntomas y se asocia con menor costo, sin embargo ellos sólo comparan con nebulizaciones de epinefrina, sólo dexametasona oral o placebo.⁽⁴⁾ Walsh et al. realizan estudio en el cual se comparó el uso de broncodilatadores Vs Epinefrina en pacientes con bronquiolitis. Los autores analizaron 703 pacientes, 352 pacientes recibieron salbutamol y 351 epinefrina. Un total de 173 en el grupo de salbutamol y 160 en el grupo de epinefrina fueron dados de alta con éxito (RR = 1,08; intervalo de confianza del 95% [IC] = 0,92 a 1,26). Cuando se ajusta a la gravedad de la enfermedad, los pacientes que recibieron albuterol fueron significativamente más propensos a ser dados de alta más tempranamente que los pacientes tratados con epinefrina (RRA=1,18, IC 95% = 1,02 a

1,36).⁽¹⁶⁾ Estudios recientes demuestran que no hay diferencia entre el uso de Albuterol + Epinefrina frente a placebo en estos pacientes.⁽¹²⁾

Según Simo´ Nebot M. et al tampoco se recomienda el uso de bromuro de ipratropio nebulizado, mucolíticos, antitusígenos o descongestionantes nasales para el tratamiento de la bronquiolitis aguda. No se recomienda el uso de antihistamínicos, glucocorticoides en ninguna de sus formas, descongestionantes orales, adrenalina subcutánea, salbutamol oral o endovenoso, rivabirina, xantinas o terbutalina oral, furosemida nebulizada, vasoconstrictores nasales, vapor y terapias alternativas como la homeopatía. La evidencia para recomendar el uso de surfactante es insuficiente.⁽²⁾

En Venezuela Useche y Labrador, en su trabajo: “Bronquiolitis: etiopatogenia y controversias en el tratamiento”, señalan planteamientos similares a los mencionados anteriormente en cuanto al uso de esteroides, salbutamol, entre otras medidas terapéuticas, aunque no mencionan el uso de soluciones hipertónicas 3% en pacientes con bronquiolitis.⁽¹⁷⁾

Marco Teórico

La Guía de la Asociación Americana de Pediatría (AAP) define a la bronquiolitis como: “la constelación de signos y síntomas clínicos que incluyen pródromo sintomatología de infección viral de vías superiores, seguidas de esfuerzo respiratorio y sibilantes en menores de 2 años de edad”.⁽⁵⁾ En 1993, McConnochie estableció unos criterios clínicos para definir la bronquiolitis: primer episodio agudo de sibilancias en un niño/a menor de 24 meses, disnea espiratoria y existencia de pródromos catarrales dado por rinitis, tos, con/sin fiebre.⁽²⁾

Es la principal infección en menores de 12 meses. Prácticamente todos los niños a la edad de dos años han tenido una infección con el *Virus Sincitial Respiratorio* (VSR), en alrededor del 40% al 50% se han afectado las vías respiratorias inferiores y del 1% al 2% desarrolla la enfermedad grave que requiere hospitalización.⁽⁸⁾

La bronquiolitis es una infección viral del aparato respiratorio con diferentes grados de severidad, que compromete fundamentalmente los bronquiolos terminales y respiratorios.⁽¹⁸⁾

Es más frecuente en recién nacidos pre términos, recién nacidos con bajo peso al nacer, hijos de madres adolescentes y abandono de la lactancia materna.⁽¹⁹⁾

El VSR es el responsable del 60-80% de los casos. Otros agentes etiológicos identificados son: parainfluenza (especialmente el serotipo 3), los adenovirus (3, 7,21), rinovirus, virus de la influenza, y parotiditis.⁽¹⁸⁾ Estudios con técnicas moleculares han revelado que muchos pacientes presentan infección por más de 1 virus, llegando a observarse tasas de coinfección de 10-30% en pacientes hospitalizados.⁽⁵⁾

La diseminación nosocomial del VSR es alta, siendo infectados hasta el 100% de los lactantes hospitalizados por más de un mes en contacto con un caso índice.⁽¹⁸⁾

La coinfección con *Metapneumovirus* aumenta la gravedad del cuadro, produciendo la llamada Bronquiolitis Obliterante (BO),⁽¹⁸⁾ la cual representa un síndrome de amplio espectro clínico caracterizado por obstrucción crónica al flujo aéreo secundario a inflamación y fibrosis de la vía aérea pequeña.⁽²⁰⁾

Las intervenciones clínicas y de salud pública se recomiendan para los siguientes factores de riesgo modificables: la lactancia materna y el hábito de fumar, modificación de los

entornos vulnerables cuando sea posible (por ejemplo, limitar la exposición a otros niños de corta edad), durante períodos de alto riesgo, como los primeros meses de la vida o la temporada de invierno.⁽¹⁹⁾

La fisiopatología de la bronquiolitis comienza con la infección viral que ocurre en las vías aéreas superiores, y se extiende hacia las inferiores en pocos días, produciendo inflamación del epitelio bronquiolar, con infiltrado peribronquiolar a predominio de monocitos, edema de la submucosa y de la adventicia.⁽⁵⁾

La infección por VSR es la más conocida e induce una respuesta inflamatoria compleja. Los eosinófilos se desgranulan y liberan la proteína catiónica de los eosinófilos, que es citotóxica para el epitelio de las vías respiratorias. La liberación de la IgE puede relacionarse también con la aparición de sibilancias. Hay un aumento de IL-8, Interferon γ , y leucotrienos.⁽¹⁸⁾

La lesión más precoz de la bronquiolitis es la necrosis del epitelio con gran destrucción ciliar, que produce disminución en el transporte mucociliar, se forman acúmulos, tapones de moco y detritos celulares dentro de los bronquiolos obstruyéndolos en forma parcial o completa. Simultáneamente las células inflamatorias invaden el tejido peribronquial llevando a edema de las paredes bronquiales que a su vez aumentan el grado de obstrucción. A esto se suma daño epitelial con descamación celular y exudación de proteínas plasmáticas a la luz bronquial y diversos grados de broncoespasmo. El engrosamiento mínimo de la pared del bronquio afecta de forma significativa el flujo de aire.⁽¹⁸⁾

El grado de obstrucción y la presencia o ausencia de ventilación colateral adecuada determinan si se presentan hiperinsuflación (obstrucción parcial con mecanismo de válvula) o

atelectasias (obstrucción completa). Al comienzo puede haber síntomas de catarro común, los síntomas severos no aparecen hasta después de 2 a 3 días. Hay tos, disnea, taquipnea, fiebre y postración, a menudo hay ligera cianosis. ⁽¹⁸⁾

Al examen físico: dificultad respiratoria, con fase espiratoria prolongada, sibilancias y en algunos casos crepitantes asociados. ⁽¹⁸⁾

La duración habitual de los síntomas es de 12 días (aunque un 9% puede seguir presentándolos a los 28 días) pero con una duración de la dificultad respiratoria y la dificultad para la alimentación entre 6 y 7 días. ⁽²¹⁾

En aquellos que ingresan se describe una duración media de hospitalización de aproximadamente 3 días, con una duración media de la oxigenoterapia de 56 horas. ⁽²⁾

El diagnóstico es eminentemente clínico. La Guía de la Asociación Americana de Pediatría señala que no está recomendado estudios diagnósticos en los casos de rutina. ⁽⁵⁾

La forma más útil de establecer el diagnóstico de bronquiolitis es seguir los criterios diagnósticos de bronquiolitis del lactante de McConnochie: Edad < 24 meses, primer episodio, disnea espiratoria de comienzo agudo, Signos de enfermedad respiratoria vírica: tos, coriza, fiebre, otitis media. ⁽²²⁾

En la rayos X de tórax se pueden apreciar signos de atrapamiento aéreo bilateral, infiltrados intersticiales peribronquiales, atelectasias segmentarias o lobulares. ⁽¹⁸⁾ Sin embargo no se recomienda realizar rayos X de tórax de rutina en los pacientes con bronquiolitis aguda típica. ^(2,23)

En el diagnóstico diferencial deben ser tomados en cuenta otras infecciones pulmonares como *Mycoplasma*, neumonías, chlamydias, tuberculosis; traqueomalacia, cuerpo extraño, reflujo gastroesofágico, insuficiencia cardiaca congestiva, anillos vasculares, reacciones alérgicas, fibrosis quística, quiste broncogénico, masa mediastinal, fistula traqueosofágica; sobre todo en pacientes con presentaciones “atípicas” como ausencia de síntomas virales, distres respiratorio severo, y recurrencias frecuentes. En estos casos si se requieren estudios diagnósticos, para evaluar otras posibles causas.⁽⁵⁾

Las pruebas de diagnóstico rápido de infección por virus respiratorios y las pruebas de cribado de infección bacteriana solo deben emplearse de forma muy selectiva.⁽¹⁾ Estos Test tienen una sensibilidad y especificidad variables dependiendo del tipo de prueba y en el momento en el cual es usada. Su valor predictivo positivo es alto en el pico de incidencia estacional, pero disminuye considerablemente en tiempos de baja prevalencia.⁽⁶⁾

Es muy raro que lactantes con diagnóstico de Bronquiolitis tengan una infección bacteriana severa, por lo cual tampoco recomiendan antibioticoterapia profiláctica.⁽²⁴⁾

Se consideran criterios clínicos de gravedad para la evolución de la bronquiolitis: el rechazo al alimento o intolerancia digestiva, presencia de letargia, historia de apnea, taquipnea para su edad, aleteo nasal, tiraje grave, presencia de quejido y cianosis.⁽²⁾ La alteración de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno son los más sensibles, sin embargo son muy pocas las reglas predictoras diseñadas para medir el espectro de severidad de esta patología.⁽²⁵⁾

Existen numerosas escalas clínicas que combinan signos clínicos y constantes vitales para valorar la gravedad de la bronquiolitis y la necesidad de tratamiento. Dado que hay una

gran variabilidad entre observadores, la utilidad en la clínica de estas escalas es limitada.⁽²³⁾ Entre las escalas de medición de severidad que se han diseñado se encuentran la de Wood Downes que contempla 5 aspectos (cianosis, murmullo inspiratorio, uso de musculatura accesoria, sibilantes espiratorios y estado de consciencia) asignando 0, 1 ó 2 puntos a cada uno de dichos ítems dependiendo de la severidad, y sugiriendo el ingreso hospitalario si el paciente presenta un total mayor de 4 puntos. En esta investigación usaremos la de Wood-Downes modificada por Ferres, que a diferencia de la anterior no incluye el estado de consciencia pero si toma en cuenta la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardiaca y asigna una puntuación de cero a 3 dependiendo de la severidad de los signos y síntomas, y permite clasificar con la puntuación total en: Leve (1-3 puntos); Moderada (4-7 puntos) y Grave (8-14 puntos).⁽²⁶⁾

Algunos estudios revelan que hipoxemia moderada se correlacionan con curso severo de la enfermedad por lo cual sugieren hospitalizar aquellos casos con saturación de oxígeno < a 94% aire ambiente.⁽⁵⁾

Se recomienda el ingreso hospitalario de los pacientes con edad inferior de 6 semanas, rechazo o intolerancia digestiva, deshidratación, letargia, taquipnea para su edad, dificultad respiratoria moderada o grave, saturación de oxígeno < 92% aire ambiente, presencia de comorbilidades o cuando el diagnóstico es dudoso.⁽⁵⁾

Se sugiere referir a UTI si presenta bronquiolitis grave dado por cianosis generalizada, llanto débil, quejido inspiratorio, esfuerzo respiratorio importante con mínima entrada de aire, SatO₂ <90% o PaO₂ <60% a FiO₂ 0,4%, pH < o igual a 7,20 de origen respiratorio o mixto, pausas y/o apneas respiratoria.⁽²³⁾

Aunque su fisiopatología ha sido bien descrita, y varias intervenciones terapéuticas han sido evaluadas, muy pocas han demostrado tener éxito.⁽²⁷⁾

El tratamiento estándar de la bronquiolitis aguda es la atención de apoyo e incluye asegurar el intercambio adecuado de oxígeno, la ingestión de líquidos y la alimentación del paciente. No hay pruebas convincentes de cualquier otro tratamiento. Como el edema de las vías respiratorias y el taponamiento por el moco son las características patológicas predominantes, cualquier modalidad terapéutica que pueda reducir estas alteraciones anatomopatológicas y mejorar la eliminación de las secreciones de las vías respiratorias puede ser beneficiosa.⁽⁸⁾

Las características patológicas predominantes en los recién nacidos con bronquiolitis viral aguda son el edema y el taponamiento por moco de las vías aéreas. La solución salina hipertónica nebulizada puede reducir estas alteraciones anatomopatológicas y disminuir la obstrucción de las vías respiratorias. Los mecanismos del beneficio que se han postulados son los siguientes: 1) la solución salina hipertónica rompe los enlaces iónicos dentro del gel de moco, de ese modo se reduce el grado de enlace cruzado y la densidad de la trama y disminuye la viscosidad y elasticidad de la secreción de moco; 2) la solución salina hipertónica provoca un flujo osmótico de agua hacia el interior de la capa de moco, rehidrata las secreciones y de ese modo mejora la reología del moco; 3) la solución salina hipertónica estimula la movilidad ciliar mediante la liberación de prostaglandina E2. Además, al absorber el agua de la mucosa y la submucosa, la solución salina hipertónica teóricamente puede reducir el edema de la pared de las vías respiratorias en los recién nacidos con bronquiolitis aguda. La inhalación de la solución salina hipertónica también puede causar inducción de esputo y tos, que puede ayudar a expulsar el esputo de los bronquios y por lo tanto mejorar la

obstrucción de las vías respiratorias. Los beneficios teóricos anteriormente mencionados proporcionan la justificación del tratamiento de la bronquiolitis aguda con solución salina hipertónica nebulizada.^(28,33)

La solución salina hipertónica nebulizada ha demostrado además mejorar el aclaramiento mucociliar y la expectoración de esputo en pacientes con fibrosis quística y con disfunción mucociliar. De allí la hipótesis de que la solución salina hipertónica puede ser útil en la bronquiolitis mediante la absorción de agua de la submucosa, lo que disminuye el edema y mejorar la función mucociliar.⁽²⁹⁾

A pesar que durante la infección por Virus Sintial Respiratorio (VSR) se liberan varias citocinas entre ellas leucotrienos, inhibidores de leucotrienos como el Montelukast no mejoran el curso clínico de bronquiolitis aguda, aunque si lo hacen en el asma.^(28,30)

La desoxyribonucleasa recombinante inhalada (rhDNasa), un agente mucolítico, también ha sido probada en pacientes hospitalizados con bronquiolitis. Se piensa que este fármaco ejerce su efecto principal al mejorar la eliminación de las secreciones de las vías respiratorias. Sin embargo, no se observó un efecto significativo en las puntuaciones clínicas de la gravedad o en la duración de la estancia hospitalaria.⁽⁸⁾

Otro enfoque ampliamente usado es la fisioterapia torácica, que se piensa que ayuda a los lactantes a expulsar las secreciones y disminuir el esfuerzo ventilatorio. Sin embargo, las pruebas actuales concluyen que la fisioterapia torácica con técnicas de vibración y de percusión no disminuye la duración de la estancia hospitalaria, las necesidades de oxígeno, ni mejoran la puntuación clínica de la gravedad en los niños con bronquiolitis aguda.⁽⁸⁾

En casos severos, la presión nasal continua positiva (nCPAP) mejora el score clínico y la eliminación de CO₂ de los niños con bronquiolitis refractaria. Estos efectos positivos se mejoran de forma significativa cuando se combina con Heliox en lugar de oxígeno del aire. Ambas técnicas son no invasivas, seguras, y pueden reducir la necesidad de intubación endotraqueal.⁽²⁷⁾

El Palivizumab reduce las hospitalizaciones por VSR en pacientes de riesgo. No ha demostrado reducir la incidencia de la enfermedad, ni la duración de la hospitalización, de la oxigenoterapia o de la ventilación mecánica, tampoco la mortalidad.⁽²⁾ Sin embargo la Asociación Americana de Pediatría sugiere su uso para evitar la propagación del VSR nosocomial.⁽³⁴⁾

Los broncodilatadores tipo B2 agonistas, de uso muy generalizado, han mostrado suficiente evidencia clínica. El broncoespasmo no es un componente principal de la fisiopatología de la bronquiolitis. El salbutamol, el más conocido se usa a dosis de 0,05 – 0,15 mg/kg con 2-3 ml de suero fisiológico con intervalos de 4-6 horas. Sin embargo reacciones adversas importantes como las crisis de hipoxia y la tolerancia cardiaca son aspectos a considerar su uso.⁽³⁵⁾

Objetivo general

Evaluar el uso de nebulizaciones con Salbutamol y nebulizaciones con Solución Hipertónica al 3%, o su combinación en pacientes con bronquiolitis.

Objetivos específicos.

1. Caracterizar según el sexo y grupo etario la respuesta al tratamiento en los pacientes con bronquiolitis de acuerdo a la terapéutica estudiada.

2. Determinar los cambios en el puntaje de gravedad (Escala de Wood- Downes -Ferres) y en los valores de saturación arterial de oxígeno en los pacientes de acuerdo al tratamiento recibido.
3. Diferenciar el tiempo de estancia hospitalaria en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de bronquiolitis, según el tratamiento recibido.
4. Describir los antecedentes de atopía de acuerdo a la terapéutica instaurada en los pacientes con bronquiolitis.

Aspectos éticos

Previa aprobación del comité académico de la Cátedra de Pediatría y Puericultura, del comité de Bioética de Hospital Universitario de Caracas (HUC), de la comisión de estudios de postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela y como parte de los criterios éticos establecidos por la institución para todo tipo de investigación clínica se obtuvieron los datos de las historias médicas, excluyendo el registro de datos de identidad garantizando el derecho a la confidencialidad.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional.

Población y Muestra

La población de estudio estuvo conformada por todos los pacientes egresados con el diagnóstico de bronquiolitis que permanecieron hospitalizados en el servicio de pediatría médica durante el periodo de enero del 2010 hasta agosto del 2012, con una muestra determinada al aplicar los criterios de inclusión. Posteriormente los datos se agruparon según el tratamiento recibido independientemente de la cantidad resultante en cada uno de ellos.

Criterios de inclusión y de exclusión

Se incluyeron todos los niños de uno u otro sexo con edades comprendidas entre 1 mes y 23 meses egresados con diagnóstico de bronquiolitis no complicada del servicio de pediatría médica del HUC en los periodos ya definidos previamente.

Se aplicó los siguientes criterios de exclusión:

1. Niños menores de 1 mes y mayores de 23 meses.
2. Antecedente de sibilancias recurrentes.
3. Antecedente de ventilación pulmonar mecánica y/o intubación.
4. Pacientes con patologías de base (ejemplo: trisomía 21, displasia broncopulmonar, VIH, leucemias, neoplasias, cardiopatías).
5. Descripción en la historia clínica del uso de esteroides y/o adrenalina, en cualquiera de sus vías de administración como tratamiento adicional en el episodio actual o usado anteriormente.

Procedimientos

Previa aprobación por parte del comité académico del servicio de pediatría, el Comité de Bioética del HUC, así como la comisión de Estudios de Postgrados de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, se solicitó la autorización al servicio de historias clínicas para la revisión de las mismas, según los parámetros, horarios, y condiciones establecidas por dicho servicio. Aquellas que cumplieron con los parámetros de inclusión, se asignaron por grupos según el tratamiento recibido, los cuales quedaron conformados de la siguiente manera: Grupo I (Salbutamol), Grupo II (solución salina hipertónica) Grupo III (ambos), a cada uno se les determinó la edad, sexo, tiempo de estancia hospitalaria, duración de tratamiento, y la respuesta clínica fue medida con la escala puntuación de gravedad aplicando la Escala de WDF, lo cual se complementó con la medición de la oximetría de pulso; estas dos últimas fueron tomadas al ingreso, a las 24 y 72 horas de estancia hospitalaria. Finalmente se compararon dichas variables en los distintos grupos. Las dosis de salbutamol descritas oscilaban entre 0.10 a 0.15 mg/kg/dosis y de solución salina al 3% 3 ml por cada nebulización. Respecto al suministro de oxígeno no se describen medios ni dosis de administración del mismo.

Fuente de recolección de la información

Para obtener los datos se utilizó una fuente de información secundaria, a través de la revisión de las historias médicas de los pacientes egresados con diagnóstico de bronquiolitis durante el periodo de enero del 2010 hasta agosto del 2012 y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Instrumento de recolección de la información

Se elaboró un instrumento en formato tabla, el cual contenía los datos necesarios para recolectar la información y seguidamente realizar el análisis de las variables estudiadas.

Procesamiento de la información

Se elaboró una base de datos en el programa Excel, y los resultados fueron presentados en cuadros y gráficos estadísticos, expresados en cifras absolutas y relativas (porcentajes).

Tratamiento estadístico adecuado

Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó sus frecuencias y porcentajes.

Las comparaciones entre grupos se hizo de la siguiente manera: Cuando las variables fueron continuas, se aplicó la prueba ANOVA de una vía, previa comprobación de Normalidad según la prueba Kolmogorof-Smirnoff; en el caso de las variables nominales, se aplicó la prueba chi-cuadrado de Pearson.

Se consideró un valor significativo de contraste si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con JMP-SAS 11.0

RESULTADOS

Fueron revisadas todas las historias, 349 en total, de pacientes con diagnóstico de bronquiolitis en el Hospital Universitario de Caracas en el periodo 2010-2012; y luego de aplicar los criterios de exclusión, obtuvimos un total de 115 pacientes, el 66,1% fueron del sexo masculino, y 33,9% del sexo femenino, pero sin diferencias estadísticas en cuanto a grupos etarios (Tabla 1 $p = 0,342$), con periodos de hospitalización cuyos porcentajes fueron 12,2% (<3días), 34,8 (3-5 días), 47,8% (6-9 días) y sólo 5,2% (>10 días), sin embargo como podemos ver en la Tabla 2 Usando la prueba de análisis de varianza de una vía (ANOVA) se comprobó que los días de hospitalización no variaron con el uso de los diferentes esquemas terapéuticos ($p = 0,475$).

En cuanto al tratamiento recibido, la distribución de los tres grupos se dio de la siguiente manera: El 58,3% de los pacientes con bronquiolitis hospitalizados en el HUC recibieron nebulización con salbutamol y solución hipertónica 3%, un 27,8% sólo con salbutamol y un 13,9% con solución hipertónica 3%, mostrando el uso de ambos medicamentos es la conducta predominante, pero al observar la Tabla 3 podemos evidenciar que tampoco hubo diferencia significativamente estadística entre el tiempo de hospitalización en cada uno de los grupos de tratamiento ($p = 0,236$), la duración del tratamiento fue similar en todos los grupos estudiados (Tabla 4 $p = 0,378$).

En cuanto a la evolución clínica medida con la Escala de Wood-Downes-Ferres (EWDF) vemos en la Tabla 6 que no hubo diferencias estadísticas en el puntaje EWDF entre los grupos analizados (Prueba de efectos intersujetos: $F = 0,695$ $p = 0,502$); los cambios entre el ingreso, a las 24 horas y 72 horas, variaron estadísticamente (Prueba de efectos intrasujetos: $F = 356,153$ $p = 0,000$) en cada grupo; en el caso del grupo I (salbutamol), al ingreso el valor

de EWDF fue 7, al cabo de 24 horas disminuyó a 4, y a las 72 horas 1 punto; en el grupo II (solución hipertónica) el cambio en el puntaje fue similar a salbutamol y cuando se administraban ambos. No hubo diferencia entre los grupos, al final de seguimiento.

El porcentaje de saturación de oxígeno vemos que el grupo que recibió solución hipertónica tenía en promedio una menor saturación al momento del ingreso, sin embargo los cambios entre cada uno de los grupos al ingreso y a las 72 horas fue similar (Tabla 7 Prueba de efectos intrasujetos: $F = 58,942$ ($p = 0,000$)).

Con respecto a los antecedentes de atopía, encontramos que un 59,4% de los pacientes tenían antecedentes familiares de asma, no se reportaron datos de rinitis y dermatitis alérgica también investigados, encontrándose ausencia de variación en los diferentes grupos estudiados (Tabla 5. $p = 0,412$).

DISCUSIÓN

Al analizar los resultados obtenidos una vez realizado el abordaje estadístico, podemos decir, que con respecto a lo reportado en los diferentes estudios a nivel mundial, no existen diferencias estadísticas en cuanto al uso de nebulizaciones con salbutamol, solución hipertónica al 3% o ambas en el tratamiento de la bronquiolitis, siendo controversial el manejo de estos pacientes ante la falta de consenso.

Importante destacar las diferencias en cuanto al porcentaje total de pacientes del sexo masculino con respecto al sexo femenino, siendo casi el doble los primeros, con una distribución estadística similar en cada uno de los grupos de tratamiento estudiados. Sin embargo para efectos del análisis de nuestra investigación consideramos que no es una limitante pues se trata de medir un efecto terapéutico que no debería modificarse según el sexo. Con respecto a esta variable no hay estudios, por lo que consideramos que pudiera constituirse en un aporte para la epidemiología local.

En relación a la edad, la edad promedio descrita en todos los grupos es de 5 ± 6 meses, lo cual es concordante con la literatura donde describen a esta patología como la principal afección en los menores de 12 meses. ⁽⁸⁾ Al igual que el sexo no es una limitante para el análisis de la respuesta terapéutica en los distintos grupos, se entraría a consideración la histología bronquial propia de los lactantes. En ambos casos consideramos que pudiera constituirse en un aporte para la epidemiología local soportado en las investigaciones de otras latitudes.

En esta investigación la respuesta clínica fue medida con la escala Wood-Downes-Ferres al ingreso, a las 24 horas y 72 horas luego del inicio del tratamiento, así como los

valores en la saturación de oxígeno al momento del ingreso y del egreso, observando un comportamiento estadístico muy similar en cada uno de los grupos de tratamiento estudiados, con una caída de 7 puntos a 4 en las primeras 24 horas lo cual respalda lo dicho por Zhengxiu L. et al., quien explica lo fundamental en el tratamiento de la bronquiolitis, consistente en manejo de soporte con administración de líquidos, oxígeno suplementario, observación y soporte ventilatorio en caso de ser necesario. Otros tipos de tratamiento son controversiales, ⁽¹⁾ aunque algunos como las nebulizaciones con salbutamol y las nebulizaciones con solución hipertónica han demostrado tener beneficios con respecto a otros tratamientos como adrenalina, helio e inclusive esteroides, demostrado en múltiples estudios referidos anteriormente. Así mismo se describen diferencias entre el uso de nebulizaciones con solución fisiológica (0,9%) con respecto al uso de nebulizaciones con solución hipertónica 3%, como el reportado en el artículo de Matthew D, Garber, quien hace referencia al estudio doble ciego randomizado controlado de Luo Z, Fu Z, Liu E, et al, en el cual se corrobora la utilidad de la solución salina hipertónica 3%, ya que demuestra ser mucho más efectiva que la solución 0,9%, al reducir notablemente de manera mucho más rápido el score clínico en pacientes con bronquiolitis moderada y severa, lo cual pone en evidencia su utilidad clínica, resultados que son consistentes con la revisión hecha por ellos en Cochrane. ⁽³²⁾

La infección por VRS reduce el contenido de agua en la capa mucosa, daña la superficie de las vías respiratorias, y reduce la altura del líquido periciliar y eliminación del moco. La solución salina hipertónica al 3% puede revertir algunos de las alteraciones fisiopatológicas en la bronquiolitis: *In vitro*, disminuye el edema, mejora la elasticidad y la viscosidad del moco, acelera la velocidad del transporte de moco y mejora su eliminación. *In vivo*, aumenta la velocidad de transporte mucociliar, incluso en sujetos normales, rompe los

enlaces iónicos en el gel mucoso y reduce el edema de la pared de la vía aérea en la bronquiolitis, ayuda a eliminar el esputo, y mejora la obstrucción de la vía aérea.⁽³³⁾ Aunque en nuestro estudio no medimos ni controlamos ninguna de estas variables, dichas propiedades son teóricamente las que pueden hacer que resulte beneficioso el tratamiento con solución salina hipertónica al 3%, sin embargo los hallazgos de este estudio no muestran diferencias si se usa uno u otro tratamiento.

La patología de la bronquiolitis es diferente a la del asma, en ella se produce un infiltrado peribronquiolar mononuclear, necrosis de células epiteliales, edema submucoso, aumento en la relación mucina/agua, y por lo tanto la respuesta al uso de broncodilatadores es diferente que en el asma.⁽³³⁾ Lo cual supone una mejoría clínica más rápida al usar solución salina hipertónica al 3% frente al salbutamol, sin embargo en nuestro estudio no se demostró una diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los parámetros estudiados. Lo anterior pudiera estar en relación a que nuestros pacientes en su mayoría fueron lactantes en quienes el músculo liso aun no posee receptores beta adrenérgicos, por lo tanto la mejoría clínica según el WDF podría explicarse por el aclaramiento mucociliar de la solución hipertónica ya explicado anteriormente y relacionado a su vez con el grupo etario mayormente descrito en este caso lactantes, donde el edema y el taponamiento de moco son la base de la fisiopatología.⁽⁸⁾

En cuanto al tiempo de estancia hospitalaria, para el grupo de salbutamol el 59.4 % de los pacientes tuvo un promedio de 3 – 5 días de hospitalización, lo cual fue igual para el grupo con solución hipertónica, esto difiere en las cifras presentadas por Tal Guy et al en Israel⁽⁹⁾ que aun describiendo un promedio de días similar, reporta una disminución sustancial de estancia hospitalaria a $2.8 \pm 1,3$ días, dicho hallazgo también fue descrito en China por Zhang

Linjie et al ⁽¹⁰⁾, Kuzik et al ⁽¹³⁾ lo cual no se encontró en este trabajo, sin embargo vale destacar que en dichos trabajos la comparación fue entre solución hipertónica al 3%, Epinefrina y solución salina al 0.9% respectivamente; la variabilidad de combinaciones quizás es debido a que hay múltiples opciones terapéuticas disponibles, por lo que este dato es trascendente en la literatura local para fines de documentación científica, teniendo en cuenta que el salbutamol es de los medicamentos mejor conocidos en nuestro ámbito profesional. En todos los grupos se cumple lo reportado en la literatura mundial de una media de 3 días de hospitalización. ⁽²⁾ excepto en el grupo III donde se usaron ambos medicamentos donde se describe una estancia de 6 a 9 días.

En relación a los antecedentes de atopia observamos que a pesar de una mayoría (54,7%) con antecedente de asma, los cambios en cada uno de los grupos estudiados fueron similares con los diferentes tratamientos, lejos de lo que pudiera esperarse que pacientes con antecedentes familiares de asma en primera línea pudieran responder mejor al uso de beta2 agonistas. Sin embargo en este estudio no fueron reportados antecedentes de dermatitis y rinitis alérgicas, de hecho el 43.2% restante se describe sin atopia, lo cual pudiera explicarse porque la bronquiolitis es una patología perteneciente a un grupo etario definido, y el componente alérgico no está descrito como un pilar en su fisiopatología, sin embargo consideramos que es un dato valioso que pudiera orientar en quienes utilizan una u otra terapéutica, para lo cual se necesitaran estudios mas detallados al respecto.

Esta investigación finalmente en líneas generales demuestra la no existencia de diferencias estadísticas significativamente importantes entre los distintos esquemas de nebulización, consideramos que el aporte de nuestro estudio es de suma valía, pudiera incluso tenerse en cuenta el aspecto económico, partiendo del punto que la realización y

administración de la solución hipertónica 3% tiene un costo menor que el salbutamol, sobre todo al utilizarlo en gran cantidad de pacientes, recordando que la bronquiolitis es una de las principales causas de ingreso hospitalario a nivel mundial, con un promedio de 3-5 días de hospitalización en la gran mayoría de los casos (82,6%), lo cual podría traducirse en reducción considerable del costo por cada paciente. Lo anteriormente expuesto si bien no es la finalidad de esta investigación, pudiera en algún momento servir de referencia local, a la hora de tomar decisiones en materia de salud pública.

A pesar de lo amplio de la literatura mundial en algunos tópicos, nuestro país no conoce la manera en que sus pacientes con bronquiolitis responden a los distintos tratamientos, haciendo un aporte que deja las puertas abiertas a futuras investigaciones nacionales.

Conclusiones y recomendaciones

La bronquiolitis es una enfermedad muy frecuente en la infancia que origina una gran demanda asistencial.⁽²⁾ El sexo y la edad no son determinantes en la respuesta terapéutica estudiada. Respecto a los días de hospitalización se mantiene la tendencia mundial independientemente del tipo de medicamento nebulizado, en relación a este último la evolución clínica no tuvo diferencias estadísticamente significativas. El asma así como otras manifestaciones de atopia no parecen modificar el curso de la enfermedad, harían falta estudios que detallen este aspecto. Sin embargo no existe unanimidad en la pauta de manejo por lo cual sugerimos, tomando en cuenta los resultados obtenidos en nuestra investigación, así como los diferentes trabajos a nivel mundial, en los cuales no se reporta diferencias estadísticamente significativas entre el uso de nebulizaciones con salbutamol y/o con solución hipertónica al 3%; que se tenga en cuenta la utilización de nebulizaciones con Solución Hipertónica al 3% como recurso terapéutico en el tratamiento de la bronquiolitis.

Deben realizarse otras investigaciones, de ser posible prospectivas y comparar dicho tratamiento con soluciones similares como solución hipertónica al 5%, Tonimer® (solución isotónica de agua de mar), con el fin de evaluar la respuesta de los pacientes a dichos tratamientos, así como costos y aplicabilidad en nuestros centros hospitalarios orientados siempre a un manejo óptimo y con miras a la unificación del mismo por parte de la comunidad médica.

AGRADECIMIENTO

De manera especial a la Cátedra del servicio de Pediatría médica e infecciosa del Hospital Universitario de Caracas por el apoyo brindado para la realización de este trabajo.

Al Servicio de historias médicas del Hospital Universitario de Caracas por su colaboración para la realización de esta investigación.

REFERENCIAS

1. Zhengxiu L. et al. Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatrics International* (2010) 52, 199–202.
2. González de Dios, J. et al. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (I): Metodología y recomendaciones. *An Pediatr (Barc)*. 2010. doi:10.1016/j.anpedi.2009.11.020 .
3. Simo´ Nebot M. et al. Guía de práctica clínica sobre la bronquiolitis aguda: recomendaciones. *An Pediatr (Barc)*.2010;73(4):208.e1–208.e10.
4. Pelletier A. et al. Direct Medical Costs of Bronchiolitis Hospitalizations in the United State. *Pediatrics* 2006;118;2418-2423
5. Summer A. et al. Cost-effectiveness of Epinephrine and Dexamethasone in Children With Bronchiolitis. *Pediatrics* 2010;126;623-631.
6. Zorc J. y Breese C. Bronchiolitis: Recent Evidence on Diagnosis and Management *Pediatrics* 2010;125;342-349.
7. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Solución salina hipertónica nebulizada para la bronquiolitis aguda en lactantes. *La Biblioteca Cochrane Plus*.2008 (citado en 15 de marzo 2012). Disponible en <http://www.update-software.com>
8. Boletín Epidemiológico del Ministerio Popular para la Salud (MPPS) de la República Bolivariana de Venezuela. Año 2008. Semana Número 52.
9. Departamento de Información de Salud. Departamento de Registros Médicos del Hospital Universitario de Caracas. Sección Estadística. Hospital Universitario de Caracas. Febrero del 2012.

10. Zhang Linjie et al. Solución salina hipertónica nebulizada para la bronquiolitis aguda en recién nacidos. La Biblioteca Cochrane Plus. Año 2008 (citado 12 marzo del 2012).
Disponibileen:<http://cochrane.bireme.br/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=bronquiolitis&lang=es>
11. Tal Guy et al. Hypertonic Saline/Epinephrine treatment in Hospitalized Infants with Viral Bronchiolitis reduces Hospitalization Stay: 2 Years Experience. IMAJ. 2006; 8:169–173.
12. Balaguer Santamaría A. et al. El suero salino hipertónico nebulizado puede disminuir la duración del ingreso hospitalario en lactantes con bronquiolitis aguda. En: Los 10 artículos de más impacto en Pediatría. Bol Pediatr. 2009; 49: 311-322.
13. Fernández-Rodríguez M, Martín-Muñoz P. Los aerosoles con suero salino hipertónico al 3% podrían disminuir la duración de la hospitalización en lactantes con bronquiolitis. Evid Pediatr. 2007; 3: 102.
14. Ralston et al. Nebulized Hypertonic Saline Without Adjunctive Bronchodilators for Children With Bronchiolitis. Pediatrics 2010; 126; e520.
15. Kuzik et al. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral Bronchiolitis in Infants. J Pediatr. 2007; 151:266-70.
16. Corneli et al. A multicenter, randomized, controlled trial of Dexamethasone for Bronchiolitis. N Engl J Med. 2007; 357:331-9.
17. Wainwright et al. A multicenter, randomized, Double-Blind, controlled trial of Nebulized Epinephrine in infants with Acute Bronchiolitis. N Engl J Med. 2003; 349: 27-35.
18. Walsh P, et al. Comparison of nebulized epinephrine to albuterol in bronchiolitis. Acad Emerg Med. 2008; 15(4):305–313.
19. Useche M, Labrador M, Bronquiolitis: etiopatogenia y controversias en el manejo. Rev Col de Médicos del Estado Táchira. Venezuela. 2004. Vol. XIII, 3:3-10.
20. Danieli WK, Goodman DM. Bronchiolitis and Bronchitis. In: Nelson B, . editors.

- Textbook of pediatrics 18 th ed. Philadelphia: Editorial Elsevier Saunders; 2008. Vol II, Capítulo 388, p.1773-1778.
21. Koehoorn M. et al. Descriptive Epidemiological Features of Bronchiolitis in a Population-Based Cohort. *Pediatrics*. 2008;122;1196-1203
 22. Koppmann Attoni. Bronquiolitis obliterante post infecciosa: Nuevos desafíos para el pediatra neumólogo. *Rev Chil Enf Respir*. 2009; 25: 75-76
 23. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *Engl J Med*. 2009; 360(6):588 –598.
 24. Baquero Rodríguez R, Granadillo Fuentes A. Guía práctica clínica: bronquiolitis. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2009; 25, (1): 135-149.
 25. Rodríguez Martínez C, et al. Costo-efectividad de la radiografía de tórax en lactantes con sospecha clínica de bronquiolitis viral en Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2011; 29(3).
 26. Luginbuhl L. et al. Office-Based Treatment and Outcomes for Febrile Infants With Clinically Diagnosed Bronchiolitis. *Pediatrics* 2008;122;947-954.
 27. Mansbach J. et al. Prospective Multicenter Study of Bronchiolitis: Predicting Safe Discharges From the Emergency Department. *Pediatrics* 2008; 121; 680-688.
 28. Protocolo de Bronquiolitis. Hospital Marina Alta DENIA, Alicante, España. Actualizada en enero de 2008.
 29. Martín-Terror F. et al. Nasal Continuous Positive Airway Pressure With Heliox Versus Air Oxygen in Infants With Acute Bronchiolitis: A Crossover Study. *Pediatrics*. 2008; 121; e1190-e1195.
 30. Amirav I. et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Montelukast for Acute Bronchiolitis. *Pediatrics*. 2008; 122; e1249-e1255.

31. Grewal et al. A Randomized Trial of Nebulized 3% Hypertonic Saline With Epinephrine in the Treatment of Acute Bronchiolitis in the Emergency Department. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163(11):1007-1012.
32. Matthew D. Garber. Rx for Bronchiolitis: Hypertonic Saline Without Albuterol. *AAP Grand Rounds* 2010;24;65-76.
33. Luo Z, Fu Z, Liu E, et al. A randomized controlled trial of nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized children with moderate to severe viral bronchiolitis. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1829–1833.
34. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2006;118;1774.
35. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomsky AM, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de Recolección de Datos

UTILIZACION DE NEBULIZACIONES CON SALBUTAMOL, SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA 3% O COMBINADAS EN PACIENTES CON BRONQUIOLITIS

| | | | | | | | | | |
|----------------------------------|----------|----------|-----------|-------------------------------------|----------|-------------|--------------|--------------------------------|--|
| Numero de historia | | | | SEXO | | EDAD | | | |
| | | | | M | F | Años | Meses | | |
| DIAS DE HOSPITALIZACIÓN | | | | | | | | | |
| TIEMPO DE HOSPITALIZACION | | | | ESCALA DE WOOD-DOWNES-FERRER | | | | SATURACION DE O2 | |
| | | | | ___ Ingreso | | | | ___ ingreso | |
| | | | | ___ 24 horas | | | | ----72 horas | |
| ___ 72 horas | | | | | | | | | |
| < 3 días | 3-5 días | 6-9 días | > 10 días | TRATAMIENTO RECIBIDO | | | | DURACION DE TRATAMIENTO | |
| | | | | ___Salbultamol | | | | 0 -3 días ___ | |
| | | | | ___Solución hipertónica | | | | 3- 5 días___ | |
| | | | | ___Ambos | | | | 5-10 días___ | |
| | | | | | | | | ANTECEDENTES DE ATOPIA | |
| | | | | Rinitis alérgicas | | | | | |
| | | | | Asma familiar | | | | | |
| | | | | Dermatitis Atópica | | | | | |

Anexo 2. Escala de puntuación clínica.

| ESCALA DE WOOD-DOWNES-FERRES | | | | | | |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------|--------------------------------|----------------------------|
| Puntos | Sibilantes | Tiraje | Entrada de Aire (Murmullo Vesicular) | Cianosis | Frecuencia Respiratoria | Frecuencia Cardíaca |
| 0 | No | No | Buena, simétrica | No | < 30 rpm | <120 lpm |
| 1 | Final de espiración | Subcostal e Intercostal inferior | Regular, simétrica | Si | 31- 45 rpm | >120 lpm |
| 2 | Toda espiración | Previo + supraclavicular + aleteo nasal | Muy disminuida | | 46-60 rpm | |
| 3 | En inspiración y espiración | Previo + supraesternal | Tórax silente | | >60rpm | |
| (LEVE: 1-3 puntos, MODERADA 4-7 puntos, GRAVE 8-14 puntos) | | | | | | |

TABLAS

TABLA N° 1.

COMPARACIÓN DE SEXO Y EDAD SEGÚN GRUPOS. VALORES EN MEDIA Y DESVIACIONES ESTÁNDAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. . SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA. PERIODO ENERO 2010 – AGOSTO 2012

| Variables | Grupos | | | | | |
|-----------|------------|-------|----------------------|-------|-------|-------|
| | Salbutamol | | Solución hipertónica | | Ambas | |
| N | 32 | | 16 | | 67 | |
| Edad | 5 ± 3 | | 5 ± 6 | | 4 ± 3 | |
| Sexo | | | | | | |
| Niño | 22 | 68,8% | 8 | 50,0% | 46 | 68,7% |
| Niña | 10 | 31,3% | 8 | 50,0% | 21 | 31,3% |

Edad: $F = 0,844$ ($p = 0,433$)

Sexo: $\chi^2 = 2,146$ ($p = 0,342$)

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios.

TABLA N° 2

**COMPARACIÓN DE LOS DIAS DE HOSPITALIZACION SEGÚN GRUPOS. VALORES EN MEDIA Y DESVIACIONES ESTÁNDAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. .
SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA. PERIODO ENERO 2010 – AGOSTO 2012**

| Tratamiento recibido | N | Mínimo | Máximo | Media | Desv. típ. |
|-----------------------------|----------|---------------|---------------|--------------|-------------------|
| Salbutamol | 32 | 2 | 10 | 5,3 | 2,1 |
| Solución hipertónica | 16 | 2 | 8 | 4,6 | 1,4 |
| Ambos | 67 | 2 | 12 | 5,3 | 2,1 |

F = 0,750 (p = 0,475)

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

TABLA N° 3.

**COMPARACIÓN DE LOS DIAS DE HOSPITALIZACION SEGÚN GRUPOS. VALORES EN MEDIA Y DESVIACIONES ESTÁNDAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. .
SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA. PERIODO ENERO 2010 – AGOSTO 2012**

| Tiempo de hospitalización | Salbutamol (n = 32) | | Solución hipertónica (n = 16) | | Ambos (n = 67) | |
|----------------------------------|--------------------------------|-------|------------------------------------------|-------|---------------------------|-------|
| < 3 días | 3 | 9,4% | 3 | 18,8% | 8 | 11,9% |
| 3 - 5 días | 19 | 59,4% | 9 | 56,3% | 27 | 40,3% |
| 6 - 9 días | 7 | 21,9% | 4 | 25,0% | 29 | 43,3% |
| > 10 días | 3 | 9,4% | 0 | 0,0% | 3 | 4,5% |

$\chi^2 = 8,031$ (p = 0,236)

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

TABLA N° 4.

**COMPARACIÓN DE TIEMPO DE TRATAMIENTO SEGÚN GRUPOS. VALORES EN MEDIA Y DESVIACIONES ESTÁNDAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. .
SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA. PERIODO ENERO 2010 – AGOSTO 2012**

| Duración del tratamiento | Salbutamol | | Solución hipertónica | | Ambos | |
|---------------------------------|-------------------|-------|-----------------------------|-------|-----------------|-------|
| | (n = 32) | | (n = 16) | | (n = 67) | |
| 0 - 3 días | 4 | 12,5% | 4 | 25,0% | 9 | 13,4% |
| 3 - 5 días | 18 | 56,3% | 8 | 50,0% | 28 | 41,8% |
| 5 - 10 días | 10 | 31,3% | 4 | 25,0% | 30 | 44,8% |

$\chi^2 = 4,216$ (p = 0,378)

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

TABLA N° 5.

ANTECEDENTE DE ATOPIA SEGÚN GRUPOS. VALORES EN ABSOLUTO Y RELATIVO. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA. PERIODO ENERO 2010 – AGOSTO 2012

| Antecedentes | Salbutamol | | Solución hipertónica | | Ambos | |
|-------------------------------------|-------------------|-------|-----------------------------|-------|--------------|-------|
| Sin atopía | 13 | 40,6% | 8 | 50,0% | 29 | 43,3% |
| Rinitis alérgica | 0 | 0,0% | 1 | 6,3% | 1 | 1,5% |
| Asma familiar | 19 | 59,4% | 6 | 37,5% | 36 | 53,7% |
| Asma familiar y dermatitis alérgica | 0 | 0,0% | 1 | 6,3% | 1 | 1,5% |

$\chi^2 = 6,098$ (p = 0,412)

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

TABLA N° 6.

VARIACIONES DEL PUNTAJE DE WDF SEGÚN GRUPOS Y SEGUIMIENTO. VALORES EN MEDIA Y DESVIACION ESTANDAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA. PERIODO ENERO 2010 – AGOSTO 2012

| Grupos | Ingreso | 24 horas | 72 horas |
|----------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Salbutamol | 7 (4-10) | 4 (1-6) | 1 (0-5) |
| Solución hipertónica | 7 (4-10) | 4 (1-6) | 2 (0-3) |
| Ambos | 7 (4-10) | 4 (0-8) | 2 (0-6) |

Prueba de efectos intersujetos: $F = 0,695$ ($p = 0,502$)

Prueba de efectos intrasujetos: $F = 356,153$ ($p = 0,000$)

Valores expresados como mediana (mínimo - máximo)

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

TABLA N° 7.

VARIACIONES DEL SATURACION DE OXIGENO SEGÚN GRUPOS Y SEGUIMIENTO. VALORES EN MEDIA Y DESVIACION ESTANDAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA. PERIODO ENERO 2010 – AGOSTO 2012

| Grupos | Ingreso | Egreso |
|----------------------|----------------|----------------|
| Salbutamol | $93,3 \pm 2,8$ | $95,7 \pm 2,0$ |
| Solución hipertónica | $91,5 \pm 3,6$ | $95,1 \pm 1,4$ |
| Ambos | $94,0 \pm 2,9$ | $95,8 \pm 1,9$ |

Prueba de efectos intersujetos: $F = 3,804$ ($p = 0,356$)

Prueba de efectos intrasujetos: $F = 58,942$ ($p = 0,000$)

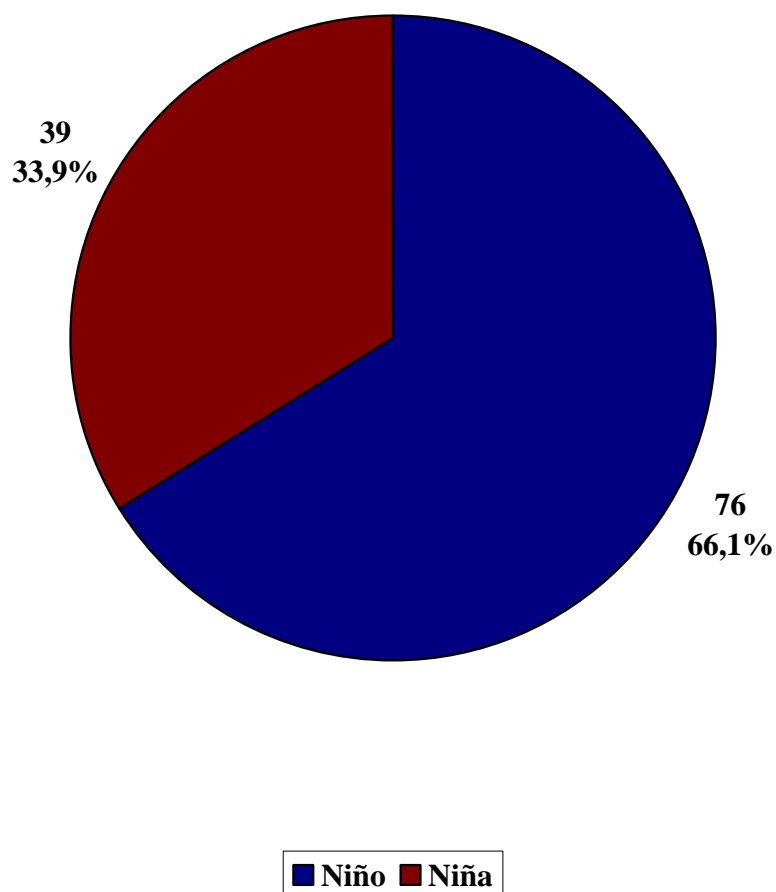
Valores expresados como media \pm desviación estándar

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

GRÁFICOS

GRAFICO N° 1.

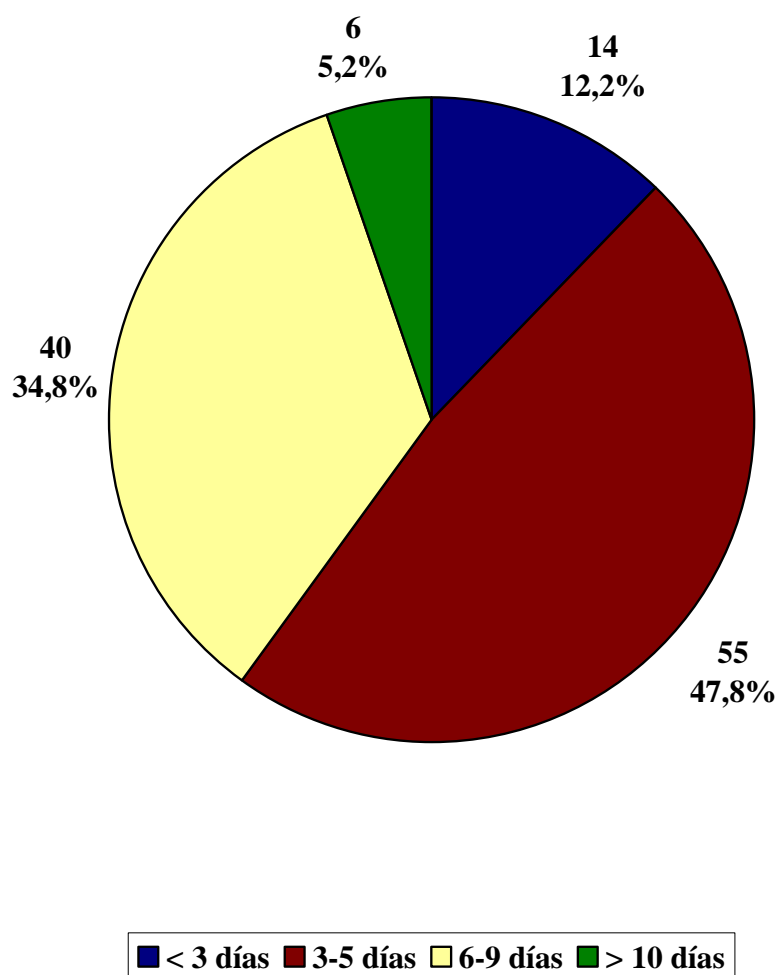
DISTRIBUCION DE LA MUESTRA SEGÚN EL SEXO. VALORES EN MEDIA Y DESVIACIONES ESTÁNDAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. . SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA. PERIODO ENERO 2010 – AGOSTO 2012



Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

GRAFICO N°2

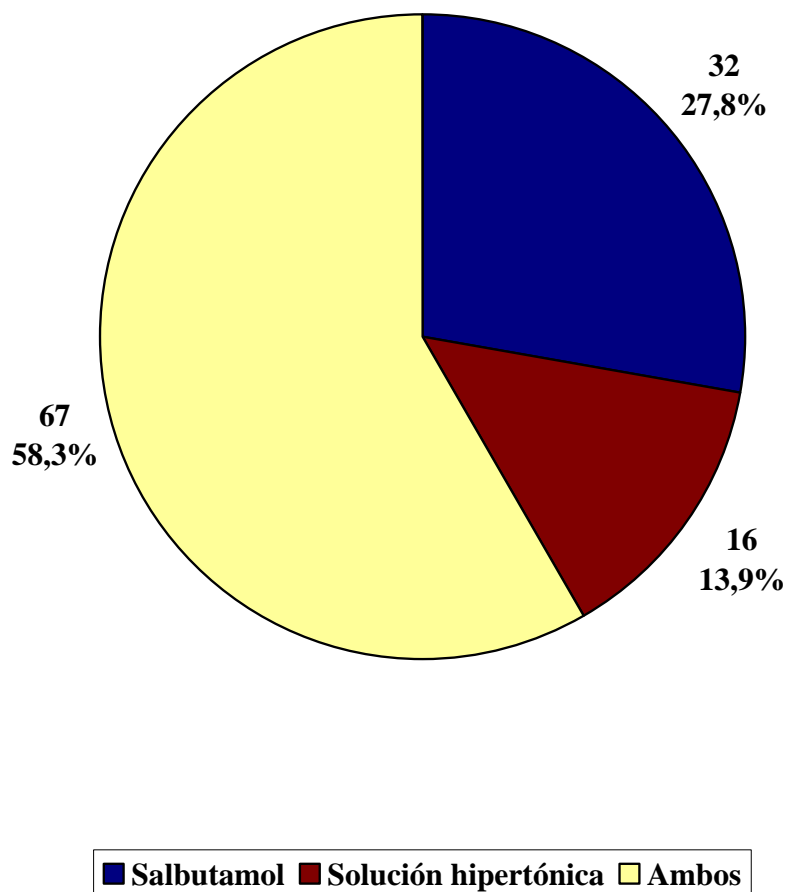
**DISTRIBUCION DE LA MUESTRA SEGÚN EL TIEMPO DE HOSPITALIZACION.
VALORES EN ABSOLUTO Y RELATIVO. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. .
SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA. PERIODO ENERO 2010 – AGOSTO 2012**



Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

GRAFICO N° 3.

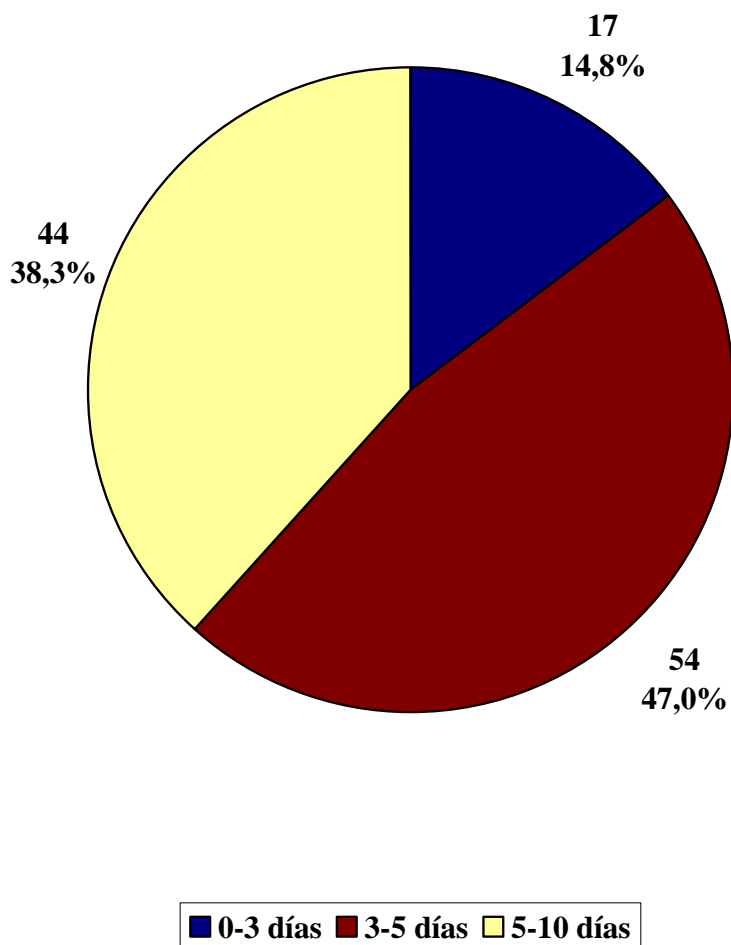
**DISTRIBUCION DE LA MUESTRA SEGÚN EL TRATAMIENTO RECIBIDO. VALORES EN MEDIA Y DESVIACIONES ESTÁNDAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. .
SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA. PERIODO ENERO 2010 – AGOSTO 2012**



Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

GRAFICO N° 4.

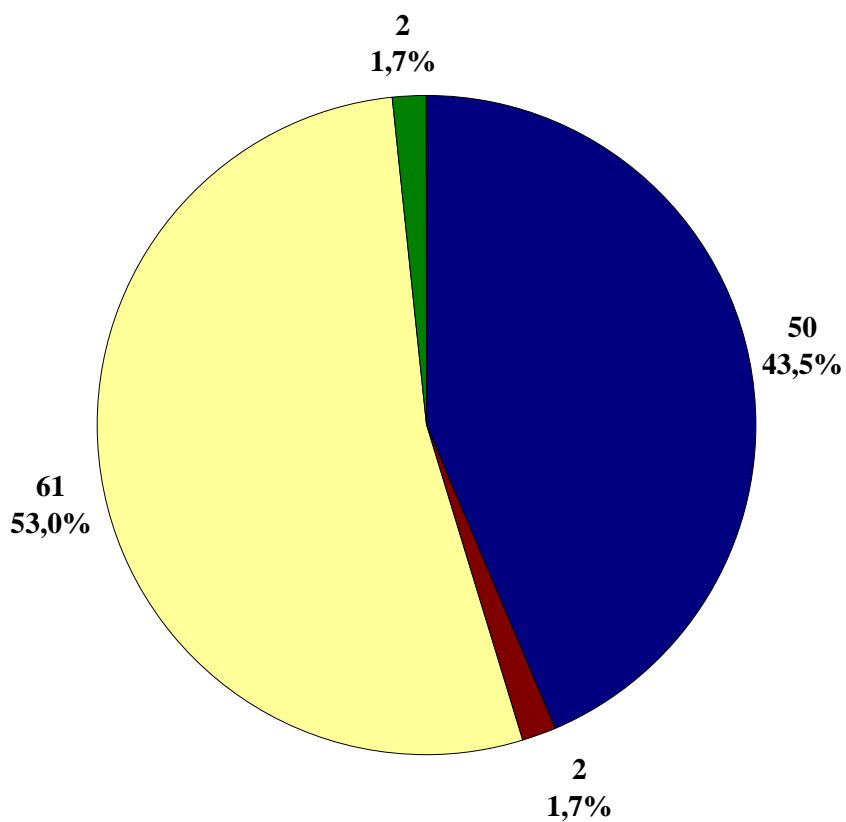
**DISTRIBUCION DE LA MUESTRA SEGÚN LA DURACION DEL TRATAMIENTO.
VALORES EN ABSOLUTO Y RELATIVO. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. .
SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA. PERIODO ENERO 2010 – AGOSTO 2012**



Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

GRAFICO N° 5.

DISTRIBUCION DE LA MUESTRA SEGÚN ANTECEDENTE DE ATOPIA. VALORES EN ABSOLUTO Y RELATIVO. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. . SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA. PERIODO ENERO 2010 – AGOSTO 2012

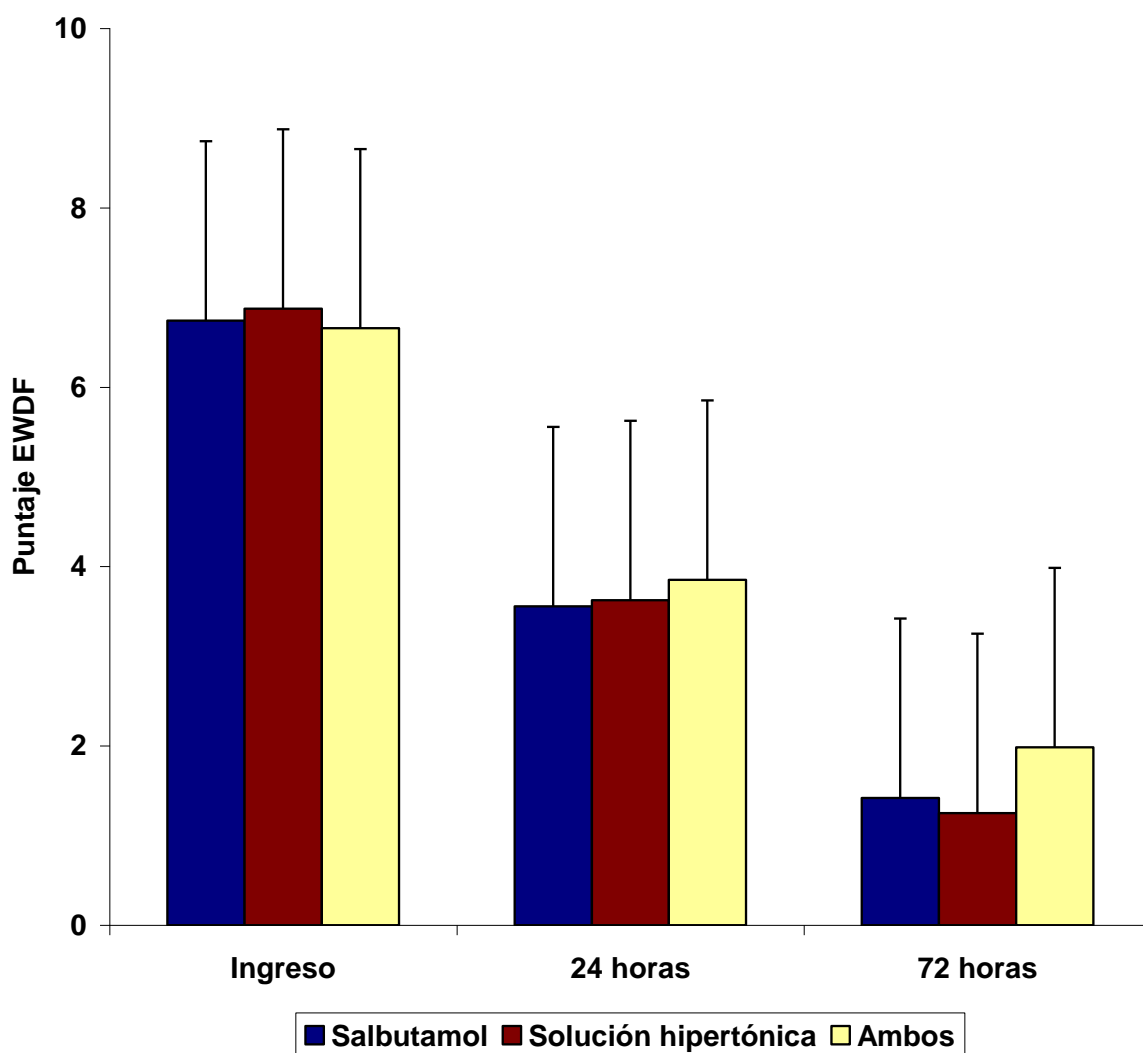


■ Sin atopia ■ Rinitis alérgica ■ Asma familiar ■ Dermatitis alérgica

Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

GRAFICO N°6.

VARIACION DEL PUNTAJE WDF SEGÚN GRUPOS. VALORES EN MEDIA Y DESVIACIONES ESTÁNDAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. . SERVICIO DE PEDIATRÍA MÉDICA. PERIODO ENERO 2010 – AGOSTO 2012



Fuente: Departamento de historias clínicas. Cálculos propios

