

## ¿CUAL ES LA DROGA DE ELECCION PARA EL TRATAMIENTO DE LA BRONQUIOLITIS AGUDA: SALBUTAMOL O ADRENALINA?

**Redactores: Dres. M. Roizen, V. Cohen, H. Rowensztein, J. Rodríguez**  
**Especialista: Dra. H. González Pena**

La bronquiolitis es la infección respiratoria de las vías aéreas inferiores más frecuente durante la lactancia, lo que unido a una significativa morbilidad justifican el interés generalizado que despierta entre los pediatras tanto en el ámbito práctico como de investigación. A pesar de ello el tratamiento de la bronquiolitis se ha modificado poco a lo largo de los años, no existen tratamientos específicos cuya efectividad se haya demostrado y por lo tanto en muchos casos la estrategia terapéutica empleada carece de evidencia<sup>1</sup>.

Los criterios para el diagnóstico de bronquiolitis incluyen un primer episodio agudo de sibilancias, edad menor de 24 meses y hallazgos físicos acompañantes de infección viral (ej: coriza, tos, fiebre)<sup>2</sup>.

El manejo de la bronquiolitis aguda incluye el tratamiento de sostén, el uso de broncodilatadores y el tratamiento específico (antivirales y anticuerpos).

El uso de los broncodilatadores está ampliamente extendido y se centró clásicamente en la utilización de agonistas beta adrenérgicos<sup>3</sup>. En los últimos años surgieron numerosos trabajos de investigación que apoyan el uso de la adrenalina nebulizada sobre el salbutamol. La utilidad de la adrenalina, que es un agonista alfa 1 y beta 2 adrenérgico, se basa en que la obstrucción de la vía aérea en estos pacientes se debería más al edema de la mucosa y a detritus celulares presentes en la luz de los bronquios que a broncoobstrucción ocasionada por la contracción del músculo liso de la pared<sup>4</sup>. La adrenalina, por su acción sobre los receptores alfa 1, provocaría vasoconstricción arteriolar

que determinaría disminución del edema de la mucosa de la vía aérea con aumento del diámetro de la luz, además del beneficio que brinda la acción broncodilatadora por su efecto sobre los receptores beta 2 del músculo liso bronquial. Esta acción sobre los receptores alfa 1 es independiente de la acción agonista beta, y se demostró cuando niños betabloqueados por causas cardiológicas de base se beneficiaban durante el curso de una bronquiolitis con el uso de la adrenalina<sup>5</sup>.

A pesar de la aparición de numerosos trabajos que cuestionan la utilidad del salbutamol y de otros que avalan la superioridad de la adrenalina en el tratamiento de los niños con bronquiolitis<sup>6</sup> en nuestro país se sigue recomendando el uso del salbutamol como primera opción<sup>3,7,8</sup>.

Para revisar y analizar la evidencia que existe publicada sobre la acción de estas dos drogas en la bronquiolitis aguda, realizamos una búsqueda en las bases de datos MEDLINE y LILACS, utilizando las palabras clave: *Salbutamol and Epinephrine and bronchiolitis and randomized controlled trial*. Hallamos sólo 4 artículos relacionados de los cuales analizamos 3 por su accesibilidad<sup>9,10,11,12</sup>.

### **1) Ensayo clínico randomizado para comparar la eficacia de la epinefrina vs. salbutamol en el tratamiento de la bronquiolitis aguda<sup>10</sup>.**

Este estudio fue realizado en el Hospital de Niños de Ontario, Canadá; en 1994, utilizando un diseño prospectivo, doble ciego y randomizado. Se incluyeron 42 niños de 6 meses a 1 año de edad que presentaban el primer episodio de sibilancias y síntomas clínicos de infección respiratoria viral

(temperatura igual o mayor a 38° ó coriza) y que tuvieran una saturación entre 85 y 96% y un score (RDAI) igual o mayor a 4 puntos en la consulta al Departamento de Emergencias.

Los pacientes asignados al grupo de salbutamol recibieron una dosis de 1,5 mg combinados con 2,7 ml de solución salina. Los pacientes asignados al grupo de epinefrina recibieron adrenalina (1:1000) 3 mg. Ambas soluciones las recibieron en forma nebulizada con un flujo de oxígeno de 5 a 6 litros/minuto.

Fueron medidas en ambos grupos las siguientes variables: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, score clínico (RDAI) y saturación de oxígeno. El score RDAI fue validado en trabajos previos para evaluar la severidad de pacientes ambulatorios.

Resultados: los pacientes fueron divididos en dos grupos en forma aleatoria utilizando tabla de números, se incluyeron 21 pacientes en el grupo de epinefrina y 21 en el grupo de salbutamol. Las características clínicas y epidemiológicas no constan en el artículo por lo que no se puede aseverar que ambos grupos hayan sido similares. Durante el ensayo fue eliminado un paciente del grupo de epinefrina por haber recibido previamente dosis de un broncodilatador (2,4% de eliminados).

Los resultados fueron expresados como medias y desvíos estándar de cada variable, a los 30, 60 y 90 minutos. Para la única variable que se estableció un punto final determinado fue la saturación de oxígeno, para la cual se consideró una diferencia del 3% para considerarlo clínicamente relevante. Se encontró una mejoría estadísticamente significativa de la saturación de oxígeno, pero sólo a los 60 minutos en el grupo de epinefrina comparado con el grupo de salbutamol (96% vs 94%,  $p=0.02$ ), *sin embargo como no se aclaran los valores basales de saturación para ambos grupos no puede establecerse si ésta mejoría fue clínicamente significativa* (del 3% o mayor). Para las demás variables analizadas directamente no se establecieron puntos finales que definieran tanto un empeoramiento como una mejoría de las mismas.

Finalmente analizan la reducción de la tasa de internación como una variable dicotómica, hallando que se internaron 7 pacientes tratados con epinefrina (35%) versus 17 pacientes en el grupo tratado con salbutamol (81%). Con estos datos pudimos calcular el Riesgo Relativo (RR = 0.43) y la reducción del riesgo relativo (RRR = 0.57) lo que significa que la adrenalina redujo el riesgo de internación en un 57% más comparado con el salbutamol.

Conclusión: si bien se observa una reducción de la tasa de internación en el grupo tratado con epinefrina con respecto al tratado con salbutamol, la falta de definición de puntos finales para las otras variables y la falta de datos concretos no permite elaborar otras conclusiones.

## **2) Eficacia de la adrenalina nebulizada versus salbutamol en lactantes hospitalizados con bronquiolitis<sup>11</sup>.**

Este estudio se realizó en Chile en el invierno de 1994, se incluyeron 30 niños y se utilizó un diseño prospectivo y doble ciego. Los criterios de inclusión fueron lactantes menores de 1 año con un primer episodio de sibilancias de comienzo agudo y radiología compatible con el diagnóstico de bronquiolitis. Los pacientes fueron randomizados para recibir salbutamol 2,5 mg con solución salina 0,9% administrando un volumen total de 4 ml, ó adrenalina (1:1000) 0,5 mg con solución salina 0,9% llevando la solución al mismo volumen que el salbutamol. Los niños recibieron nebulizaciones cada 2 a 4 horas por máscara facial con un flujo de oxígeno de 6-8 litros/minuto.

Para la evaluación clínica se utilizó el score de Tal modificado por Bierman and Pierson. Resultados: 30 pacientes ingresaron al ensayo, 14 fueron incluidos en el grupo salbutamol y 16 en el de adrenalina. Los grupos era similares en sus características clínicas y epidemiológicas al comienzo del ensayo. Fueron eliminados del estudio 2 pacientes al agravarse su situación y requerir asistencia respiratoria mecánica en terapia intensiva, uno pertenecía a cada grupo (6,6% de eliminados).

Se realizó identificación del Virus Sincicial Respiratorio en 13 pacientes del grupo salbutamol (93%) y en 13 del grupo adrenalina (81%) con una  $p$  no significativa ( $p=0.35$ ).

El score promedio para todos los pacientes incluidos, fue al comienzo del estudio de  $5.4 \pm 0.3$  puntos. Sólo para el primer día, el grupo tratado con adrenalina tuvo una mejoría estadísticamente significativa al pasar de un score basal de  $5.1 \pm 0.4$  puntos a  $4.2 \pm 0.4$  ( $p=0.025$ ) mientras que aquellos incluidos en el grupo de salbutamol no demostraron cambios estadísticamente significativos al pasar de  $5.8 \pm 0.5$  a  $5.5 \pm 0.4$  puntos. Luego del primer día de tratamiento no hubo cambios estadísticamente significativos para ninguno de los dos grupos al comparar el score basal con el mismo luego de las nebulizaciones. La adrenalina produjo una disminución en el score clínico basal a menos de 5 puntos más rápidamente que el salbutamol (log-rank test  $p<0.02$ ), pero a las 72 horas de la admisión no había diferencia entre los dos grupos.

Merecen analizarse los datos recién comentados, ya que un defecto de este trabajo es que no se establecieron puntos finales, lo que lleva a reflexionar a que si a pesar de ser *estadísticamente significativa* la mejoría en el score el primer día para el grupo tratado con adrenalina, ésta es o no *clínicamente significativa* como para asegurar que es mejor que el salbutamol para el tratamiento de la

bronquiolitis, ya que el score sólo disminuyó de 5.1 a 4.2 puntos promedio.

Por otro lado si se compara el promedio de tiempo de hospitalización, éste fue menor con adrenalina que con salbutamol ( $4.1 \pm 1.1$  vs.  $5.2 \pm 1.0$  días respectivamente), pero con una diferencia que no es estadísticamente significativa ( $p=0.11$ ) por lo que no se puede asegurar si esa diferencia fue debida al azar o no. En cambio los autores analizaron la tasa de hospitalización al 4<sup>to</sup> y 5<sup>to</sup> día que mostró más pacientes internados en el grupo de salbutamol que en el grupo de adrenalina con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.025$ ).

No se halló diferencia entre los grupos con respecto a los días de requerimiento de oxígeno suplementario.

Conclusión: podemos decir que los autores de este estudio hallaron una mejoría estadísticamente significativa en el score clínico al primer día de ingreso al hospital, así como una disminución en los días de internación de los pacientes en el grupo tratado con adrenalina, aunque como ya aclaramos la falta de puntos finales que definan los parámetros de mejoría clínica le quitan fuerza de recomendación a este ensayo clínico.

### **3) Efectos de la epinefrina racémica y el salbutamol sobre el score clínico y la mecánica pulmonar en los niños con bronquiolitis<sup>12</sup>.**

Este estudio fue realizado en Canadá, en niños internados durante el invierno de 1991 con hallazgos clínicos compatibles con bronquiolitis, los cuales no fueron aclarados en el artículo.

Se utilizó un diseño randomizado, cruzado y doble ciego. El estudio se realizó durante los primeros 3 días de internación en el hospital y los pacientes no debían recibir broncodilatadores en las 3 horas previas al comienzo de este. Todos los pacientes fueron sedados con hidrato de cloral a 80 mg/Kg, una hora después se midió el score clínico y medidas de mecánica pulmonar. El score clínico utilizado incluía frecuencia respiratoria, sibilancias, cianosis y uso de músculos accesorios, con un puntaje máximo posible de 12, no se aclara en el artículo de que score se trata ni como se calcula.

Las medidas de mecánica pulmonar que se utilizaron fueron el flujo de aire y la presión transpulmonar, éstas luego se utilizaron para calcular la compliance dinámica; la resistencia pulmonar inspiratoria, espiratoria y total y la duración del tiempo inspiratorio y total.

Luego de medidos estos parámetros basales se administró en forma randomizada y cegada, salbutamol 0,03 ml/kg de una solución 5 mg/ml diluidos en 2 ml de solución fisiológica ó adrenalina racémica 0,1 ml/kg de una solución 2,25% diluidos

en 2 ml de solución fisiológica. A los 20-30 minutos de su administración volvieron a tomarse los parámetros de score clínico y mecánica pulmonar. Luego de 2 horas y media se administró una segunda dosis de hidrato de cloral a 40 mg/kg y a los 30 minutos se administró salbutamol ó adrenalina racémica en las dosis antes mencionadas pero en forma cruzada según lo que halla recibido anteriormente cada paciente. A los 20-30 minutos volvieron a tomarse las mediciones.

Resultados: Fueron incluidos 32 pacientes, 24 pacientes completaron el estudio y 8 debieron abandonarlo por inadecuada sedación y problemas técnicos (25% de eliminados).

Se realizaron exámenes virológicos de los cuales 19 fueron positivos para Virus sincicial respiratorio (VSR), 2 para Mixovirus y 1 para Adenovirus tipo 4, otros 2 fueron negativos.

En cuanto a los resultados del score clínico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los score de base promedios previos al tratamiento. Cuando los pacientes fueron tratados con adrenalina hubo una mejoría estadísticamente significativa al pasar de un score basal promedio de  $5.6 \pm 0.4$  a uno posterior de  $3.8 \pm 0.3$  ( $p=0.001$ ), mientras que cuando los pacientes fueron tratados con salbutamol no demostraron cambios estadísticamente significativos al pasar de un score basal promedio de  $5.4 \pm 0.3$  a uno posterior de  $5.0 \pm 0.4$ .

Cabe analizar en forma separada la frecuencia respiratoria ya que ambos tratamientos disminuyeron en forma significativa los valores basales, sin embargo la adrenalina la disminuyó en mayor medida que el salbutamol ( $46.5$  a  $35.5$  vs  $47$  a  $40.8$  respectivamente) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ), no hubo diferencias estadísticamente significativas en el efecto de las dos drogas sobre la frecuencia cardíaca y sobre la saturación de oxígeno.

En cuanto a los resultados de las medidas de mecánica pulmonar no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medidas de base promedio previas al tratamiento con cada droga. Cuando los pacientes fueron tratados con adrenalina hubo una mejoría estadísticamente significativa de los valores de resistencia pulmonar pero no en los demás parámetros calculados, mientras que cuando los pacientes fueron tratados con salbutamol no demostraron cambios estadísticamente significativos. Los autores remarcan que no hallaron una correlación entre la resistencia de la vía aérea y el score clínico basal ( $p=0.1$ ) ni entre el porcentaje de cambio de la resistencia de la vía aérea y el cambio absoluto del score clínico luego del tratamiento con adrenalina ( $p=0.1$ ).

Conclusión: Los autores concluyen que la adrenalina tuvo mejores resultados que el salbutamol en mejorar la resistencia pulmonar y descender el

score clínico, el que parecería estar determinado en mayor medida por el descenso en la frecuencia respiratoria. Sin embargo, al igual que los estudios anteriormente analizados, tampoco se definieron en este ensayo puntos finales de mejoría clínica para ninguna de las variables.

Por el diseño del ensayo *sólo se pueden sacar conclusiones sobre la respuesta de los pacientes a la administración de una sola dosis de cada una de la drogas estudiadas, pero no de la respuesta a un tratamiento continuo a lo largo de varios días*, por lo que no pueden extraerse conclusiones sobre la respuesta a un tratamiento completo (días de dependencia de oxígeno, disminución de los días de internación).

Es un interesante estudio pero que se realizó sobre un pequeño número de pacientes y el porcentaje de eliminados es mayor al máximo recomendado, lo que le quita confiabilidad a los resultados.

## CONCLUSIONES

Del análisis de estos tres trabajos podemos concluir que existe cierta evidencia de los beneficios del uso de la adrenalina nebulizada en comparación con el salbutamol en los lactantes que padecen bronquiolitis, sin embargo no puede establecerse en forma concluyente la repercusión clínica de estos beneficios. Por esto surge la necesidad de realizar nuevos estudios comparativos entre estas dos drogas, con un numero adecuado de pacientes seguidos durante todo el curso de la enfermedad y con puntos finales concretos que permitan extraer conclusiones basadas en evidencias sobre los beneficios clínicos.

### Opinión del especialista: Dra. Hebe González Pena

La bronquiolitis es la causa más común de infección respiratoria aguda baja en menores de un año y constituye la causa más frecuente de hospitalización durante las epidemias invernales anuales debidas al (VSR) en este grupo etareo.

Las intervenciones farmacológicas realmente efectivas serían aquellas que permitieran disminuir el número de las hospitalizaciones o las acortaran y que pudieran ser administradas de manera simple y segura por los pediatras que atienden a estos niños en la comunidad. En este sentido ¿Son útiles los broncodilatadores? ¿Es más eficaz la adrenalina que el salbutamol?<sup>13</sup>.

A pesar de que en muchos países los broncodilatadores B2 agonistas de acción corta son indicados en el tratamiento de la bronquiolitis, aún existe incertidumbre en relación a su eficacia.

La medición objetiva de la respuesta a un agente broncodilatador en niños mayores de 5 años a través de la espirometría y curva flujo / volumen es un estudio de rutina en los laboratorios de función pulmonar. Los valores normales y el porcentaje de respuesta del volumen espiratorio forzado en el primer

segundo (FEV1) para considerar la prueba positiva están estandarizados universalmente.

No ocurre lo mismo con la evaluación de la función pulmonar en lactantes. Los estudios de la fisiología pulmonar en recién nacidos normales y neonatos con síndrome de membrana hialina realizados a mediados de la década del 50 y de lactantes con bronquiolitis y fibrosis quística en los '60 medían la compliance dinámica, la resistencia y los volúmenes pulmonares y requerían de equipos y técnicas complejas e invasivas. Phelan en el año 1969 evaluó el efecto de las drogas simpaticomiméticas en bronquiolitis (B) aguda a través de la medición de la resistencia pulmonar y no encontró beneficios<sup>14</sup>.

Recién en los últimos 20 años los avances tecnológicos han simplificado estos procedimientos y han facilitado su uso en lactantes. Sin embargo, los métodos empleados son variados y aún se está trabajando en su estandarización<sup>15</sup>. Debido a la imposibilidad de contar con la colaboración del paciente los estudios se realizan con el niño dormido, se necesita sedación y ésta puede alterar los resultados. Por otra parte, el estudio en lactantes con enfermedad aguda no sólo es difícil sino que está contraindicado en las formas más severas.

En el meta análisis realizado en 1996 por Kellner y col<sup>16</sup> con el objetivo de determinar si los broncodilatadores eran efectivos en el tratamiento de la bronquiolitis, se utilizaron como variables: escalas clínicas, la saturación de oxígeno y las hospitalizaciones, pero la medición objetiva de la obstrucción de la vía aérea y la respuesta a los broncodilatadores no fue analizada. De las variables estudiadas en esta revisión sistemática solo se demostró mejoría significativa en la escala clínica en el 54% del grupo con tratamiento comparado con el 25% en el grupo placebo (RR, 0.76; CI 95%, 0.60-0.95). La disminución del puntaje clínico a favor del tratamiento con broncodilatadores fue de -0.32 (CI, -0.54 a -0.11) lo cual es significativo desde el punto de vista estadístico. Sin embargo ¿es esta mejoría clínicamente relevante?. Los autores concluyen que debido a que los broncodilatadores solo producen una transitoria y modesta mejoría en el puntaje clínico no deben ser recomendados para el tratamiento de la bronquiolitis.

En el comentario editorial que acompaña a este meta análisis, Klassen, coautor de uno de los tres trabajos revisados precedentemente, al analizar las variaciones en el puntaje clínico entre los diferentes estudios concluye que el concepto del "numero necesario a tratar" puede ayudar en la evaluación del beneficio de los broncodilatadores en la bronquiolitis. Basado en los resultados del meta análisis, sería necesario tratar 4 pacientes con broncodilatadores para obtener beneficio clínico significativo en 1 paciente<sup>3,10</sup>.

En nuestro país existe consenso en que frente a un niño con bronquiolitis la administración de salbutamol por vía inhalatoria debe ser utilizada en el manejo inicial<sup>12</sup>. Esta prueba terapéutica está justificada debido a la demostrada mejoría en algunos niños con bronquiolitis por VSR y a que todavía no se han podido establecer características demográficas (sexo, edad, peso, historia familiar de asma o atopia) que distingan a los que van a responder o no.

Los broncodilatadores más utilizados en los ensayos clínicos fueron los B2 agonistas de acción corta y de ellos la mayor parte de los trabajos evalúa la respuesta al salbutamol. Algunos estudios recientes han concluido que el uso de la adrenalina nebulizada es más eficaz que el salbutamol cuando es usada para el tratamiento de la bronquiolitis<sup>3,12</sup>.

Estos trabajos que favorecen el uso de adrenalina, excepto el de Sánchez y colaboradores, utilizan parámetros clínicos para la evaluación y sus resultados expresan beneficios poco consistentes en un pequeño número de pacientes. Sánchez mide la función pulmonar, previa sedación con hidrato de cloral, utilizando un catéter intraesofágico para medir la resistencia de la vía aérea encontrando una disminución significativa con relación a los valores basales en la resistencia inspiratoria, espiratoria y total luego de la administración de adrenalina ( $p < 0.01$ ), pero no con el salbutamol. Si bien la técnica empleada es más objetiva que la evaluación a través de una escala clínica los valores de la resistencia de la vía aérea obtenidos corresponden en gran medida a la vía aérea superior y central. Como los mismos autores comentan en la discusión, no se midieron los flujos espiratorios forzados que son los mejores indicadores de la función de la vía aérea pequeña donde se localiza la mayor inflamación en la bronquiolitis. Por otra parte no encontraron correlación entre la medición de la resistencia y el puntaje clínico basal o post tratamiento.

En síntesis, sin duda la validación de puntajes para uso clínico ha significado un avance importante en el manejo de los niños con bronquiolitis. Sin embargo el beneficio de la utilización de los broncodilatadores en esta enfermedad sólo podrá ser demostrado en la medida que se simplifiquen las técnicas de medición de la función pulmonar en lactantes, mientras esto ocurre ninguno de estos es-

tudios demuestra claramente que se puedan disminuir las hospitalizaciones con la administración de adrenalina inhalada ni como continuar el tratamiento ambulatorio en el caso de una respuesta favorable.

El abordaje tradicional de la bronquiolitis teniendo en consideración los factores de riesgo de enfermedad severa o fatal para decidir manejo ambulatorio o internación y la evaluación del aporte de líquidos y alimentos, del requerimiento de oxígeno y la ayuda ventilatoria mecánica cuando es necesaria constituyen hoy el único manejo no controvertido en lactantes con un primer episodio de sibilancias.

## REFERENCIAS

1. Martínón-Torres F, Rodríguez Nuñez A, Martínón-Sánchez JM. Bronquiolitis aguda: evaluación del tratamiento basada en la evidencia. *An Esp Pediatr* 2001; 55: 345-354.
2. Hanson IC, Shearer W. Bronchiolitis. *Oski's Pediatrics* 1999. (233). 1214-1216.
3. González Pena H, Ferrero F, Osorio MF, Grenville M. Consenso sobre infecciones respiratorias agudas bajas en menores de 2 años. *Arch. Arg. Pediatr.* 1996. Vol 94:274-288
4. Simoes E. Respiratory syncytial virus infection. *The Lancet.* 1999. 354 (9181). 847-852
5. Barr, Frederick E. ; Patel, Neal R.; Newth, Christopher J. L. The pharmacologic mechanism by which inhaled epinephrine reduces airway obstruction in respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis. *J Pediatr* 2000. 136(5):699-700
6. Sánchez DI. ¿Cuál es la terapia broncodilatadora de elección en el lactante hospitalizado por bronquiolitis aguda?. *Rev. chil. pediatr.*, set. 2001, vol.72, no.5, p.457-459.
7. Gaioli M, Pérez Lozada E. Bronquiolitis. Criterios de atención, Hospital Garrahan. 2000. Vol II. 62-67
8. Vidaurreta S, Colon A. Bronquiolitis aguda. Guía de diagnóstico y tratamiento. Hospital de Niños de Buenos Aires "Dr. Ricardo Gutiérrez". Ed. 1999. Vol 3. 23-32
9. Ray MS, Singh V. Comparison of nebulized adrenaline versus salbutamol in wheeze association respiratory tract infection in infants. *Indian Pediatr.* 2002. 39(1): 12-22
10. Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol treatment of acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 1995. Jun: 126(6): 1004-7
11. Bertrand P, Aranibar H, Castro E, Sánchez I. Efficacy of nebulized epinephrine versus salbutamol in hospitalized infants with bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* Apr 2001. 31(4): 284-8
12. Sánchez I, De Koster J, Powell RE, Wolstein R, Chernik V. Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis. *J Pediatr.* Jan 1993; 122(1): 145-51
13. Goodman BT, Chambers TL: Bronchodilators for bronchiolitis?. *Lancet.* 1993; 341:1380.
14. Phelan PD, Williams HE. Sympathomimetic drugs in acute viral bronchitis: their effect on pulmonary resistance. *Pediatrics.* 1969; 44:493-497.
15. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. Respiratory mechanics in infants: physiology evaluation in health and disease. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:474/496 and *Eur Resp J.* 1993;6:279-310.
16. Determining the benefit of bronchodilators in bronchiolitis. When is there enough benefit to warrant adoption into clinical practice?. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996; 150:1120/1121.