



## Estudio sobre la eficacia y utilidad de la solución salina hipertónica al 3% en la bronquiolitis aguda del lactante hospitalizado

R. Martín Martín<sup>a</sup>, G. Yep Chullen<sup>b</sup>, M. Sánchez Bayle<sup>b</sup>, E. Villalobos Pinto<sup>b</sup>, P. Flores Pérez<sup>b</sup>

Publicado en Internet:  
20-junio-2013

Raquel Martín Martín:  
raquelmartin333@hotmail.com

<sup>a</sup>Pediatra. CS Reina Victoria, Madrid. España • <sup>b</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Infantil del Niño Jesús, Madrid. España.

### Resumen

**Objetivo:** estudiar la utilidad de la solución salina hipertónica (SSH) al 3% inhalada en el tratamiento de la bronquiolitis aguda (BA) del lactante hospitalizado.

**Pacientes y métodos:** estudio de casos y controles realizado con 639 pacientes de edad inferior a siete meses e ingresados con diagnóstico de BA, primer episodio, durante tres periodos estacionales consecutivos, en la sección de lactantes de un hospital pediátrico de Madrid (España). Los pacientes que recibieron como tratamiento, durante los dos primeros periodos estacionales, suero salino fisiológico (SSF) inhalado con o sin medicación se consideraron el grupo control y los pacientes que recibieron, durante el tercer periodo estacional, suero salino hipertónico al 3% inhalado con o sin medicación se consideraron como casos. Los días de hospitalización y las horas de oxigenoterapia fueron utilizados como medidas de resultado.

**Resultados:** de la totalidad de los niños estudiados, 460 recibieron SSF inhalado, y 179 recibieron SSH al 3%. En el grupo que recibió SSF, la estancia media en el hospital fue de 5,16 días (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 4,78-5,56) y el tiempo medio de oxigenoterapia fue de 57,34 (IC 95%: 52,93-61,75) frente a 4,90 días (IC 95%: 4,64-5,07) y 67,53 horas (IC 95%: 60,36-74,69), respectivamente, en el grupo tratado con SSH. Estos resultados no alcanzan significación estadística. Los pacientes con estudio positivo de virus respiratorio sincitial (VRS) en aspirado nasofaríngeo y que recibieron SSF necesitaron menos horas de oxígeno de manera significativa ( $p=0,004$ ), así como aquellos que tenían edad  $<3$  meses ( $p=0,007$ ).

**Conclusiones:** los resultados obtenidos muestran que la SSH al 3% inhalada no resulta eficaz para reducir la estancia hospitalaria ni el tiempo de oxigenoterapia en los pacientes con BA; además, en los niños menores de tres meses y con estudio positivo de VRS en aspirado nasofaríngeo la aplicación de SSF inhalado consiguió una necesidad menor de horas de oxígeno.

### Palabras clave:

- Bronquiolitis aguda
- Tratamiento

### Nebulized 3% hypertonic saline solution in hospitalized infants with acute bronchiolitis: case-control study on the utility and effectiveness

### Abstract

**Objective:** to study the utility of nebulized 3% hypertonic saline solution (HSS) in hospitalized infants with acute bronchiolitis.

**Patients and methods:** case-control studies accomplished on 639 patients of age less than 7 months old and hospitalized with the diagnosis of acute bronchiolitis, first episode, during 3 consecutive seasons in a pediatric department in Madrid. The patients who received 0.9% saline solution (FSS), with or without medication, during the 2 first seasons were considered the control group and the patients who received, the last season period, nebulized 3% hypertonic saline solution were considered the cases group. The days of hospitalization and the hours of oxygen therapy were used as the result measurement.

**Results:** from the total of the studied children, 460 received 0.9% saline solution and 179 received 3% hypertonic saline solution. In the group receiving FSS the average stay in hospital was 5.16 days (95% confidence interval [95% CI] 4.78-5.56) and the average time of oxygen therapy was 57.34 hours (95% CI 52.93-61.75) opposite to 4.90 days (95% CI 4.64-5.07) and 67.53 hours (95% CI 60.36-74.69) respectively in the group that received HSS. There was no significant difference between the groups. The patients who received FSS and were positive for VRS and also patients less than 3 months old, showed a significant reduction in the oxygen therapy hours ( $p=0.004$  and  $p=0.007$  respectively).

**Key words:**

- Acute bronchiolitis
- Treatment

**Conclusions:** results show that 3% hypertonic saline solution has not been effective in reducing hospital stay or length of oxygen therapy in patients with acute bronchiolitis; but nebulized 0,9% saline solution in children with age <3 months and positive study of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirate showed a reduced need of hours of oxygen.

## INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis aguda (BA) es la infección de las vías respiratorias bajas más frecuente en los niños menores de un año, siendo los lactantes más pequeños los que precisan hospitalización con más frecuencia y se ven sometidos a intervenciones terapéuticas y pruebas diagnósticas cuya eficacia y utilidad no están suficientemente demostradas<sup>1</sup>.

Probablemente, la BA sea una de las patologías pediátricas más estudiadas, son numerosas las guías de práctica clínica y las recomendaciones de grupos de expertos<sup>2,3</sup> y a pesar de la información publicada no hay consenso a la hora de aplicar el tratamiento a estos pacientes. El desajuste entre la práctica clínica y la evidencia científica genera un elevado e injustificado consumo de recursos sociales y económicos<sup>4,5</sup>.

La BA se caracteriza por una inflamación aguda de los bronquiolos terminales, siendo el edema de las vías respiratorias y el taponamiento por moco las características anatomopatológicas predominantes, es por eso que cualquier modalidad terapéutica que pueda reducir estas alteraciones y mejorar la eliminación de las secreciones puede ser beneficiosa<sup>6</sup>.

Las soluciones salinas hipertónicas (SSH) están compuestas por cloruro de sodio disuelto en agua destilada, concretamente la elaboración de suero salino al 3% se realiza con la mezcla de suero salino fisiológico (SSF) y cloruro sódico al 20%<sup>7</sup> y su uso en forma de inhalaciones ha demostrado mejorar el aclaramiento mucociliar *in vivo* e *in vitro* en enfermedades como la fibrosis quística, el asma y las bronquiectasias. La oxigenoterapia ha sido el único tratamiento capaz de mejorar el curso clínico de la BA, por eso el manejo de estos pacientes se basa en las medidas generales de soporte<sup>8</sup>.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la eficacia de las inhalaciones de SSH al 3%, aplicadas en el tratamiento del primer episodio de bronquiolitis aguda a un grupo de lactantes hospitalizados en el Hospital Infantil del Niño Jesús de Madrid.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de casos y controles, realizado con 639 pacientes de edad inferior a siete meses y que ingresaron con diagnóstico de BA, primer episodio, en la sección de lactantes del Hospital Infantil del Niño Jesús de Madrid, durante los meses de invierno de los años 2007-2008, 2008-2009 y 2009-2010.

No se realizó el cálculo del tamaño muestral por considerar que el número habitual de ingresos con el diagnóstico de BA en el periodo seleccionado era el adecuado y por la imprevisibilidad de la incidencia de la enfermedad.

Se diagnosticó BA a los niños con historia previa de infección respiratoria de vías altas y clínica de distrés respiratorio y auscultación cardiopulmonar con sibilancias o sibilancias y roncus (criterios de McConochie). Fueron ingresados los niños que presentaron al menos uno de los siguientes signos en la consulta de la urgencia hospitalaria: aspecto tóxico, historia de apnea/cianosis, frecuencia respiratoria/minuto >60 y saturación de oxígeno <94%.

Fueron excluidos del estudio los niños con problemas respiratorios crónicos, cardiopatías, y aquellos con BA cuya gravedad inicial necesitó ingreso en la unidad de Cuidados Intensivos.

Para realizar el estudio y durante los periodos estacionales de 2007-2008 y 2008-2009 los pacientes recibieron SSF inhalado con o sin medicación, con-

siderando a este grupo como controles; durante el periodo estacional de 2009-2010, los pacientes recibieron SSH al 3% con o sin medicación y se consideró a estos pacientes como casos.

Las intervenciones consistieron en la administración de 3 cc de suero salino aplicado con un nebulizador estándar con oxígeno cada ocho horas si estaban sin medicación y cada cuatro o seis horas si tenían medicación.

Las medidas de resultado utilizadas en este trabajo han sido los días de hospitalización y las horas de oxigenoterapia recibidas.

El criterio para cesar la oxigenoterapia fue obtener cifras de saturación de oxígeno  $\geq 94\%$ . La saturación de oxígeno era registrada por la enfermería cada cuatro horas.

Los criterios de alta hospitalaria fueron estar afebril, con buen estado general, tolerar alimentación oral y no precisar oxígeno.

El análisis estadístico se realizó con el programa comercial SPSS®11.0. Los datos básicos se expresaron en medias y desviaciones estándar en el caso de las variables cuantitativas y en números y porcentaje en el caso de las variables cualitativas. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Las comparaciones entre las variables cuantitativas se realizaron mediante el test de Mann-Whitney después de comprobar que no se ajustaban a una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov). En las que se realizaron entre las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi al cuadrado. Se consideró significación estadística para valores inferiores a 0,05.

## RESULTADOS

El total de pacientes ingresados con diagnóstico de BA y edad inferior a siete meses durante los periodos estacionales de 2007-2008, 2008-2009, 2009-2010 que se incluyeron en el estudio fueron 639, de los cuales 237 (37,08%) eran niños y el resto niñas. Durante los dos primeros periodos estacionales 460 pacientes recibieron tratamiento con SSF inhalado con o sin medicación broncodilatadora, constituyendo el grupo control; durante el último periodo estacional 179 pacientes recibieron SSH al 3% solo o con medicación broncodilatadora y formaron el grupo de casos.

El rango de edad de los pacientes fue de diez días a 6,5 meses y teniendo en cuenta que los más pequeños sufren los episodios de BA más graves se hizo una distribución según la edad en  $< 3$  meses y  $\geq 3$  meses.

La **Tabla 1** muestra las características generales de los pacientes y la comparación en los dos grupos según el tratamiento recibido, observándose que no hay diferencia significativa entre ellos.

La **Tabla 2** refleja los resultados evolutivos del conjunto de los pacientes estudiados según el tratamiento recibido y no se ha encontrado diferencia significativa en cuanto a los días de ingreso y sí en cuanto al menor número de horas de oxigenoterapia que precisó el grupo tratado con SSF ( $p=0,001$ ).

En la **Tabla 3** aparecen los resultados obtenidos en relación al hallazgo de virus respiratorio sincitial (VRS) positivo o negativo en el aspirado nasofaríngeo y no se ha encontrado diferencia significativa en cuanto a los días de ingreso, pero sí en cuanto al

**Tabla 1. Características de los pacientes en los dos grupos de tratamiento**

	Totales	SSF	SSH
Pacientes incluidos	639	460	179
Varones, n (%)	237 (37,08)	172 (37,39)	65 (36,31)
VRS+, n (%)	179 (28,01)	128 (27,82)	51 (28,65)
Edad $< 3$ meses, n (%)	387 (60,56)	274 (70,80)	113 (29,19)
Edad $\geq 3$ meses, n (%)	252 (39,43)	186 (73,80)	66 (26,19)
Tiempo de evolución (días, media) <sup>a</sup>	–	3,27	3,02

<sup>a</sup>Hace referencia a la duración de los síntomas respiratorios antes del ingreso.

SSF: suero salino fisiológico; SSH: suero salino hipertónico; VRS: virus respiratorio sincitial.

	<b>SSF</b>	<b>SSH</b>
Días de ingreso, media ± DE (IC 95%)	5,16±2,69 (4,78-5,56)	4,90±2,41 (4,64-5,07)
Horas de O <sub>2</sub> necesarias durante el ingreso, media ± DE (IC 95%)	57,34±48,12 (52,93-61,75)	67,53±48,55 (60,36-74,69)
Neumonía, n (%)	111 (24,13)	35 (19,55)
Ingreso en UCI, n (%)	49 (10,65)	18 (10,05)
Salbutamol, n (%)	41 (22,90)	120 (26,08)
Adrenalina, n (%)	80 (44,69)	210 (45,65)
Antibióticos, n (%)	50 (27,93)	150 (32,60)

DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; O<sub>2</sub>: oxígeno; SSF: suero salino fisiológico; SSH: suero salino hipertónico.

menor número de horas de oxigenoterapia en los pacientes VRS+ tratados con SSF ( $p=0,004$ ).

La **Tabla 4** analiza los resultados según que la edad de los pacientes fuera menor o igual/mayor de tres meses; en este caso se encuentra, de manera significativa, una menor necesidad de oxigenoterapia en los <3 meses tratados con SSF ( $p=0,007$ ). En los de  $\geq 3$  meses y en relación al número de horas de oxigenoterapia, la significación estadística del resultado obtenido está en el límite ( $p=0,081$ ).

## DISCUSIÓN

Este trabajo aporta la evaluación del tratamiento con SSH al 3% inhalado, administrado a lactantes hospitalizados por un primer episodio de BA y utilizando para valorar los resultados obtenidos el tiempo de hospitalización y las horas de oxigenoterapia empleadas.

Desde hace tiempo se conoce que las SSH aumentan la depuración mucociliar en pacientes normales<sup>9</sup> y que son útiles y seguras como estrategia terapéutica en enfermedades con aclaramiento

mucociliar defectuoso: asma, bronquiectasias y mucoviscidosis<sup>10,11</sup>.

Los potenciales efectos beneficiosos del suero salino hipertónico pueden deberse a la capacidad teórica para disminuir la viscosidad y elasticidad del gel de moco, rompiendo los enlaces iónicos dentro del mismo; provocar un flujo osmótico de agua hacia el interior de la capa de moco, con lo cual mejora su reología y se rehidrata; estimular la movilidad ciliar mediante la liberación de prostaglandinas; reducir el edema de la pared al absorber agua de la mucosa y submucosa o, por último, inducir el esputo y la tos<sup>12</sup>.

La bibliografía consultada muestra estudios realizados con pacientes hospitalizados y trabajos con pacientes que han acudido a los Servicios de Urgencias y no han llegado a ingresar. La selección de variables de resultado son diferentes en cada caso y esto hace que los resultados obtenidos en los pacientes hospitalizados no sean extrapolables a los ambulatorios y viceversa, lo cual supone un sesgo en cada caso y por supuesto en el nuestro.

**Tabla 3. Días de ingreso y horas de oxigenoterapia según resultado VRS positivo o negativo en aspirado nasofaríngeo**

	<b>Días de ingreso</b>	<b>p</b>	<b>Horas O<sub>2</sub></b>	<b>p</b>
SSH VRS+	5,36 (2,61)		70,55 (48,04)	
SSF VRS+	5,01 (2,36)	NS	60,76 (49,11)	0,004
SSH VRS-	4,62 (2,80)		59,51 (49,48)	
SSF VRS-	4,71 (2,51)	NS	50,35 (45,41)	NS

O<sub>2</sub>: oxígeno; SSF: suero salino fisiológico; SSH: suero salino hipertónico; VRS: virus respiratorio sincitial.

**Tabla 4. Días de ingreso y horas de oxigenoterapia según la edad de los pacientes**

	Días de ingreso	p	Horas de O <sub>2</sub>	p
<3 meses y SSH	5,38 (2,66)		70,76 (48,57)	
<3 meses y SSF	5,08 (2,61)	NS	60,89 (52,05)	0,007
≥3 meses y SSH	4,78 (2,68)		61,98 (48,38)	
≥3 meses y SSF	4,65 (2,08)	NS	52,10 (41,24)	0,081

O<sub>2</sub>: oxígeno; SSF: suero salino fisiológico; SSH: suero salino hipertónico.

Por lo que respecta al tiempo de hospitalización, la estancia media por BA en la bibliografía es de 3-5 días y nuestros resultados coinciden en ese aspecto con una media de 4,9 días en los niños que han recibido SSH y de 5,16 días los que recibieron SSF. La administración de SSH al 3% en nuestro caso no ha logrado reducir ese periodo de manera significativa; la aplicación de SSF tampoco obtuvo beneficios en este sentido. La revisión Cochrane consultada<sup>13</sup> presenta tres estudios hospitalarios<sup>14-16</sup> donde los autores muestran resultados estadísticamente significativos, con reducción de 0,9 días en la estancia hospitalaria, tras administrar SSH al 3%; sin embargo, es obvio que la magnitud clínica del resultado es irrelevante. La propia revisión Cochrane ha sido objeto de evaluación crítica por otros autores<sup>17-20</sup>, ya que establecer una función terapéutica para la SSH tiene implicaciones clínicas importantes. Luo Z, *et al.*<sup>21,22</sup> en sus trabajos concluyen que la aplicación de SSH al 3% es segura y eficaz, reduciendo de manera significativa la estancia hospitalaria de los pacientes estudiados.

Los niños incluidos en este trabajo han precisado oxigenoterapia durante su hospitalización y las horas que han necesitado han sido otra medida de resultado. Hemos comprobado que las necesidades de oxigenoterapia se han visto reducidas significativamente en el grupo de niños menores de tres meses a los que se aplicó SSF inhalado; además, los niños con resultado analítico VRS+ en aspirado nasofaríngeo y que recibieron aerosoles de SSF también necesitaron menos horas de oxigenoterapia. La SSH al 3% no mostró beneficio en ningún caso. Es necesario resaltar que estos resultados no son extrapolables a los pacientes ambulatorios y que, por tanto, no han precisado de oxigenoterapia. Hemos analizado separadamente

el grupo con VRS+ para evaluar si la eficacia del tratamiento era distinta de acuerdo a la etiología de la BA. La explicación de estos resultados, relacionados con la edad y con un resultado VRS+, la desconocemos y no hemos encontrado otras referencias en la bibliografía consultada.

En los estudios realizados con pacientes ambulatorios, las medidas de resultado para valorar la eficacia del tratamiento consisten en valorar la mejoría de los síntomas tras la aplicación del mismo y en cuantificar la disminución del porcentaje de ingresos. La mayoría de los trabajos consultados<sup>23-25</sup> no han encontrado diferencia significativa entre la aplicación de SSF y SSH al 3%; Al-Ansari, *et al.*<sup>26</sup> han evaluado soluciones salinas al 5, 3 y 0,9% y han encontrado más eficaz la solución al 5%. La revisión Cochrane recoge un trabajo<sup>27</sup> realizado con pacientes ambulatorios y cuyos autores han encontrado resultados significativamente beneficiosos al administrar SSH al 3%.

No hemos registrado efectos adversos al aplicar el tratamiento y, en este sentido, todos los autores coinciden al asegurar que es inocuo, seguro y económico aplicar el suero salino al 3% solo<sup>28</sup> o con broncodilatadores.

Una limitación de nuestro trabajo es que no se ha realizado una asignación aleatoria al tratamiento de los pacientes.

Como conclusión, destacamos que la SSH al 3% con medicación o sin ella administrada a los pacientes ingresados en nuestro hospital por BA no ha resultado eficaz para reducir la estancia hospitalaria o el tiempo de oxigenoterapia. Teniendo en cuenta la prevalencia de la BA, su repercusión a nivel social y económico, sería deseable insistir en futuros estudios sobre este tema.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

## ABREVIATURAS

**BA:** bronquiolitis aguda • **IC 95%:** intervalo de confianza del 95% • **SSF:** suero salino fisiológico • **SSH:** solución salina hipertónica • **VRS:** virus respiratorio sincitial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo Investigador del Proyecto aBREVIADo (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad Idoneidad y Adecuación). Estudio de variabilidad en el abordaje de la bronquiolitis aguda en España en relación con la edad de los pacientes. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:4-18.
2. Simó Nebot M, Claret Teruel G, Luaces Cubells C, Estrada Sabadell MD, Pou Fernández J. Guía de práctica clínica sobre la bronquiolitis aguda: recomendaciones para la práctica clínica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:208.e1-10.
3. González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo de Trabajo (Grupo Investigador, Grupo de Revisión y Panel de Expertos) del Proyecto aBREVIADo (Bronquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación). Recomendaciones de la Conferencia de Consenso de Bronquiolitis aguda en España: de la evidencia a la práctica. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2010;12 (Supl 19):s107-128.
4. Sánchez Etzaniz J, Benito Fernández J, Mintegi Raso S. Bronquiolitis aguda: ¿por qué no se aplica lo que se publica? Barreras en la transmisión del conocimiento. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2008;10:23-32.
5. Calogero C, Sly PD. Acute viral bronchiolitis: To treat or not to treat. That is the question. *J Pediatr*. 2007;151(3):235-37.
6. Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonology*. 2010;45(1):36-40.
7. Borja Urbano G, Pérez Pérez G, Andrés Martín A, Navarro Merino M. Actualización en el manejo de la bronquiolitis. *Vox Paediatrica*. 2011;XVIII(2):57-67.
8. Pérez Rodríguez MJ, Otheo de Tejada Barasoain E, Ros Pérez P. Bronquiolitis en pediatría: puesta al día. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2010;34:3-11.
9. Daviskas E, Anderson SD, Gonda I, Eberl S, Meikle S, Seale P, et al. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects. *Eur Respir J*. 1996;9:725-32.
10. Robinson M, Regnis JA, Bailey DL, King M, Bautovich GJ, Bye PTP. Effect of hypertonic saline, amiloride and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1503-9.
11. Fraga Betancur DA, Baez JC, Reyes JM, Sussini MA. Uso de soluciones salinas hipertónicas inhaladas para restaurar la hidratación superficial de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística. *Rev Posgrado de la VI.ª Cátedra de Medicina*. 2006;164:13-6.
12. González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADo (Bronquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación). Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (IV): tratamiento de la bronquiolitis aguda: Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:285.e1-42.
13. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:CD006458.
14. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Hourí S, Balin A, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest*. 2003;123:481-7.
15. Tal G, Cesar K, Oron A, Hourí S, Ballin A, Mandelberg A. Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *Isr Med Assoc J*. 2006;8(3):169-73.
16. Kuzik BA, Al-Qadhi SA, Kent S, Flavin MP, Hopman W, Hotte S, et al. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *J Pediatr*. 2007;151:266-70.
17. Fernández Rodríguez M, Martín Muñoz P. Los aerosoles con suero salino hipertónico al 3% podrían dismi-

- nuir la duración de la hospitalización en lactantes con bronquiolitis. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2008;10:91-5.
18. Balaguer Santamaría A, Buñuel Álvarez JC, González de Dios J. El suero salino hipertónico nebulizado puede disminuir la duración del ingreso hospitalario en lactantes con bronquiolitis aguda. *Evid Pediatr.* 2009;1:5.
  19. Horner D, Jenner R. Nebulised hypertonic saline significantly decreases length of hospital stay and reduces symptoms in children with bronchiolitis. *Emerg Med J.* 2009;26(7):518-9.
  20. Mathew JL. Hypertonic saline nebulization for bronchiolitis. *Indian Pediatrics.* 2008;45:987-9.
  21. Luo Z, Liu E, Luo J, Li S, Zeng F, Yang X, *et al.* Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatr Int.* 2010;52(2):199-202.
  22. Luo Z, Fu Z, Liu E, Xu X, Fu X, Peng D, *et al.* Nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized children with moderate to severe viral bronchiolitis. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(12):1829-33.
  23. Grewal S, Ali S, McConnell DW, Vandermeer B, Klassen TP. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis in the emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(11):1007-12.
  24. Kuzik BA, Flavin MP, Kent S, Zielinski D, Kwan Ch W, Adeleye A, *et al.* Effect of inhaled hypertonic saline on hospital admission rate in children with viral bronchiolitis: a randomized trial. *CJEM.* 2010;12(6):477-84.
  25. Anil AB, Anil M, Saglam AB, Cetin N, Bal A, Aksu N. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(1):41-7.
  26. Al-Ansari K, Sakran M, Davidson BL, El Sayyed R, Mahjoub H, Ibrahim K. Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0,9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *J Pediatr.* 2010;157(4):630-4.
  27. Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Cohen HA, *et al.* Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest.* 2002;122(6):2015-20.
  28. Ralston S, Hill V, Martinez M. Nebulized hypertonic saline without adjunctive bronchodilators for children with bronchiolitis. *Pediatrics.* 2010;126:e520-e525.



## Nebulized 3% hypertonic saline solution in hospitalized infants with acute bronchiolitis: case-control study on the utility and effectiveness

R. Martín Martín<sup>a</sup>, G. Yep Chullen<sup>b</sup>, M. Sánchez Bayle<sup>b</sup>, E. Villalobos Pinto<sup>b</sup>, P. Flores Pérez<sup>b</sup>

Published in internet:  
20-June-2013

Raquel Martín Martín:  
raquelmartin333@hotmail.com

<sup>a</sup>Paediatrician. Centro de Salud Reina Victoria, Madrid. Spain • <sup>b</sup>Paediatrics Department, Hospital Infantil del Niño Jesús, Madrid. Spain.

### Abstract

**Objective:** to study the utility of nebulized 3% hypertonic saline solution (HSS) in hospitalized infants with acute bronchiolitis.

**Patients and methods:** case-control studies accomplished on 639 patients of age less than 7 months old and hospitalized with the diagnosis of acute bronchiolitis, first episode, during 3 consecutive seasons in a pediatric department in Madrid. The patients who received 0.9% saline solution (FSS), with or without medication, during the 2 first seasons were considered the control group and the patients who received, the last season period, nebulized 3% hypertonic saline solution were considered the cases group. The days of hospitalization and the hours of oxygen therapy were used as the result measurement.

**Results:** from the total of the studied children, 460 received 0.9% saline solution and 179 received 3% hypertonic saline solution. In the group receiving FSS the average stay in hospital was 5.16 days (95% confidence interval [95% CI] 4.78-5.56) and the average time of oxygen therapy was 57.34 hours (95% CI 52.93-61.75) opposite to 4.90 days (95% CI 4.64-5.07) and 67.53 hours (95% CI 60.36-74.69) respectively in the group that received HSS. There was no significant difference between the groups. The patients who received FSS and were positive for VRS and also patients less than 3 months old, showed a significant reduction in the oxygen therapy hours ( $p=0.004$  and  $p=0.007$  respectively).

**Conclusions:** results show that 3% hypertonic saline solution has not been effective in reducing hospital stay or length of oxygen therapy in patients with acute bronchiolitis; but nebulized 0.9% saline solution in children with age <3 months and positive study of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal aspirate showed a reduced need of hours of oxygen.

### Key words:

- Acute bronchiolitis
- Treatment

## Estudio sobre la eficacia y utilidad de la solución salina hipertónica al 3% en la bronquiolitis aguda del lactante hospitalizado

### Resumen

**Objetivo:** estudiar la utilidad de la solución salina hipertónica (SSH) al 3% inhalada en el tratamiento de la bronquiolitis aguda (BA) del lactante hospitalizado.

**Pacientes y métodos:** estudio de casos y controles realizado con 639 pacientes de edad inferior a siete meses e ingresados con diagnóstico de BA, primer episodio, durante tres periodos estacionales consecutivos, en la sección de lactantes de un hospital pediátrico de Madrid (España). Los pacientes que recibieron como tratamiento, durante los dos primeros periodos estacionales, suero salino fisiológico (SSF) inhalado con o sin medicación se consideraron el grupo control y los pacientes que recibieron, durante el tercer periodo estacional, suero salino hipertónico al 3% inhalado con o sin medicación se consideraron como casos. Los días de hospitalización y las horas de oxigenoterapia fueron utilizados como medidas de resultado.

**Resultados:** de la totalidad de los niños estudiados, 460 recibieron SSF inhalado, y 179 recibieron SSH al 3%. En el grupo que recibió SSF, la estancia media en el hospital fue de 5,16 días (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 4,78-5,56) y el tiempo medio de oxigenoterapia fue de 57,34 (IC 95%: 52,93-61,75) frente a 4,90 días (IC 95%: 4,64-5,07) y 67,53 horas (IC 95%: 60,36-74,69), respectivamente, en el grupo tratado con SSH. Estos resultados no alcanzan significación estadística. Los pacientes con estudio positivo de virus respiratorio sincitial (VRS) en aspirado nasofaríngeo y que recibieron SSF necesitaron menos horas de oxígeno de manera significativa ( $p=0,004$ ), así como aquellos que tenían edad <3 meses ( $p=0,007$ ).



**Palabras clave:**

- Bronquiolitis aguda
- Tratamiento

**Conclusiones:** los resultados obtenidos muestran que la SSH al 3% inhalada no resulta eficaz para reducir la estancia hospitalaria ni el tiempo de oxigenoterapia en los pacientes con BA; además, en los niños menores de tres meses y con estudio positivo de VRS en aspirado nasofaríngeo la aplicación de SSH inhalado consiguió una necesidad menor de horas de oxígeno.

## INTRODUCTION

Acute bronchiolitis (AB) is the most common lower respiratory tract infection in children younger than a year, with the youngest infants requiring hospitalisation most frequently and being subjected to therapeutic interventions and diagnostic tests whose efficacy and usefulness are not sufficiently proven<sup>1</sup>.

AB may be one of the most widely studied pathologies in children, with numerous clinical practice guidelines and expert group recommendations addressing the condition<sup>2,3</sup>, yet despite all the published information there is no consensus on how to provide treatment for this group of patients. The lag between clinical practise and scientific evidence leads to a high and unjustified use of social and economic resources<sup>4,5</sup>.

AB is characterised by an acute inflammation of the terminal bronchioles, with airway oedema and mucus plugging being the predominant pathological features, which is why any therapeutic approach that can decrease these alterations and improve secretion clearance can be beneficial<sup>6</sup>.

Hypertonic saline solutions (HSS) are composed of sodium chloride dissolved in distilled water. More specifically, 3% saline is produced by making a 20% solution of sodium chloride in physiological saline solution (PSS)<sup>7</sup>, and its inhalation has been demonstrated to improve mucociliary clearance *in vivo* and *in vitro* in diseases such as cystic fibrosis, asthma, and bronchiectasis. Thus far, oxygen therapy is the only treatment that has been shown to improve the clinical course of AB, which is why the management of these patients is based on general supportive care measures<sup>8</sup>.

The goal of this study is to examine the efficacy of 3% HSS inhalation for the treatment of the first episode of acute bronchiolitis in a group of infants admitted to the Hospital Infantil del Niño Jesús in Madrid.

## PATIENTS AND METHODS

This is a case-control study, carried out with 639 patients of ages below seven months who were admitted with a diagnosis of AB, first episode, to the infant ward of the Hospital Infantil del Niño Jesús of Madrid, during the winter months of years 2007-2008, 2008-2009, and 2009-2010.

We did not perform sample size calculations because we considered that the number of admissions with an AB diagnosis in the selected period was within the expected range, and also due to the unpredictability of the incidence of this disease.

Children were diagnosed with AB if they had a history of preceding viral upper respiratory tract infection and a clinical presentation with respiratory distress and wheezing or crackles on chest auscultation (McConnochie criteria). The children that presented at least one of the following symptoms during the emergency room visit were admitted to the hospital: "toxic" appearance, history of apnoea/cyanosis, respiratory rate >60/minute, and oxygen saturation <94%.

We excluded from the study children with chronic respiratory problems or cardiopathies, and those children who presented with critical AB illness requiring admission to the intensive care unit.

To perform the study, during the 2007-2008 and 2008-2009 seasons the patients were given nebulised PSS with or without medication, with these patients constituting the controls; and during the

2009-2010 season, patients were given 3% HSS alone or in combination with medication, with these patients constituting the cases.

The treatment consisted of administering 3 cc of saline solution with a standard nebulizer along with oxygen every eight hours if this was the sole treatment, and every four to six hours if it was given in combination with drugs.

The outcome measures used in this study were the duration of the hospital stay in days and the hours of oxygen therapy received.

The criterion used to discontinue oxygen therapy was achieving an oxygen saturation level  $\geq 94\%$ . Oxygen saturation levels were recorded by the nursing staff every four hours.

The criteria for discharge were not having a fever, a good general health status, tolerating oral feeding, and not requiring oxygen therapy.

We performed the statistical analysis using the commercial software SPSS<sup>®</sup> 11.0. We expressed the basic data in means and standard deviations for quantitative variables, and in frequencies and percentages in the case of qualitative variables. We calculated the 95% confidence intervals (95% CI).

We used the Mann-Whitney *U* test for comparing quantitative variables after finding that they did not fit a normal distribution (Kolmogorov-Smirnov test). The comparison of qualitative variables was done using the chi-squared test. We considered the results statistically significant for *p* values below 0.05.

## RESULTS

The total number of patients admitted with an AB diagnosis and younger than seven months during the 2007-2008, 2008-2009, and 2009-2010 seasons included in this study was 639, of whom 237 (37.08%) were boys, and the rest girls. In the first two seasons, 460 patients were treated with nebulised PSS alone or in combination with bronchodilator drugs, and they constituted the controls; and in the last season, 179 patients were given 3% HSS alone or in combination with bronchodilator drugs, and they constituted the cases.

The age range of the patients was ten days to 6.5 months, and since the youngest patients suffer the most severe episodes of AB, we divided the patients into two groups, one age  $< 3$  months and another age  $\geq 3$  months.

**Table 1** shows the general characteristics of the patients and the comparisons between the two groups according to the treatment they received, and we saw that there were no significant differences between them.

**Table 2** shows the outcomes of all the studied patients according to the treatment received, for which we found no significant difference in the duration of the hospitalisation in days, but did find a difference in the number of hours of oxygen therapy required, with the PSS group requiring fewer hours ( $p=0.001$ ).

**Table 3** shows the results obtained in relation to the presence or absence of respiratory syncytial virus (RSV) in the nasopharyngeal aspirates. We found no significant difference in the number of

**Table 1. Characteristics of the patients in the two treatment groups**

	Total	PSS	HSS
Included patients	639	460	179
Male, n (%)	237 (37.08)	172 (37.39)	65 (36.31)
RSV+, n (%)	179 (28.01)	128 (27.82)	51 (28.65)
Age $< 3$ months, n (%)	387 (60.56)	274 (70.80)	113 (29.19)
Age $\geq 3$ months, n (%)	252 (39.43)	186 (73.80)	66 (26.19)
Length of evolution (days, mean) <sup>a</sup>	–	3.27	3.02

<sup>a</sup>Refers to the duration of respiratory symptoms prior to admission.

HSS: hypertonic saline solution; PSS: physiological saline solution; RSV: respiratory syncytial virus.

	PSS	HSS
Hospital stay in days, mean±SD	5.16±2.69 (4.78-5.56)	4.90±2.41 (4.64-5.07)
(95% CI)	57.34±48.12 (52.93-61.75)	67.53±48.55 (60.36-74.69)
Hours of O <sub>2</sub> required during hospital stay, mean±SD (95% CI)	111 (24.13)	35 (19.55)
Pneumonia, n (%)	49 (10.65)	18 (10.05)
ICU admission, n (%)	41 (22.90)	120 (26.08)
Salbutamol, n (%)	80 (44.69)	210 (45.65)
Adrenaline, n (%)	50 (27.93)	150 (32.60)
Antibiotics, n (%)		

**95% CI:** 95% confidence interval; **HSS:** hypertonic saline solution; **O<sub>2</sub>:** oxygen; **PSS:** physiological saline solution; **SD:** standard deviation.

days the patients were hospitalised, but we did find a difference in the required hours of oxygen therapy, with RSV+ patients treated with PSS requiring fewer hours ( $p=0.004$ ).

**Table 4** analyses the results in relation to the age of the patients (below or equal/above three months); in this instance, we found a decreased need for oxygen therapy in patients <3 months treated with PSS ( $p=0.007$ ). When it came to the hours of oxygen therapy in patients  $\geq 3$  months, the result we obtained was right on the edge of statistical significance ( $p=0.081$ ).

## DISCUSSION

This study contributes an assessment of treatment with nebulised 3% HSS administered to infants hospitalised with a first episode of AB, using the length of hospitalisation and the hours of oxygen therapy received as the outcome measures.

We have known for a while that HSS increases mucociliary clearance in normal patients<sup>9</sup> and that its use is useful and safe as a therapeutic strategy in

diseases with defective mucociliary clearance such as asthma, bronchiectasis, and cystic fibrosis<sup>11</sup>.

The potential beneficial effects of hypertonic saline solution may be due to its theoretical ability to lower the viscosity and elasticity of the mucous gel: breaking the ionic bonds in the mucus; causing an osmotic flow of water toward the inside of the mucous gel, rehydrating it and improving its rheology; stimulating ciliary beating by the release of prostaglandins; reducing the oedema of the airway wall by absorbing water from the mucosa and submucosa; or lastly by inducing coughing and mucus production<sup>12</sup>.

The literature we reviewed included studies done with hospitalised patients and studies with patients that sought emergency room care but were not admitted to the hospital. The outcome measures selected in each case were different, and consequently the results obtained from hospitalised patients cannot be extrapolated to outpatient services and vice versa, which means that there is a setting-related bias that, of course, is also present in our study.

	Stay in days	p	Hours of O <sub>2</sub>	p
HSS RSV+	5.36 (2.61)		70.55 (48.04)	
PSS RSV+	5.01 (2.36)	NS	60.76 (49.11)	0.004
HSS RSV-	4.62 (2.80)		59.51 (49.48)	
PSS RSV-	4.71 (2.51)	NS	50.35 (45.41)	NS

**HSS:** hypertonic saline solution; **PSS:** physiological saline solution; **O<sub>2</sub>:** oxygen; **RSV:** respiratory syncytial virus.

**Table 4. Hospital stay in days and hours of oxygen therapy by patient age**

	Stay in days	p	Hours of O <sub>2</sub>	p
<3 months and HSS	5.38 (2.66)		70.76 (48.57)	
<3 months and PSS	5.08 (2.61)	NS	60.89 (52.05)	0.007
≥3 months and HSS	4.78 (2.68)		61.98 (48.38)	
≥3 months and PSS	4.65 (2.08)	NS	52.10 (41.24)	0.081

HSS: hypertonic saline solution; O<sub>2</sub>: oxygen; PSS: physiological saline solution.

When it comes to the duration of hospital stays, the average length of hospitalisation due to AB in the literature is of 3 to 5 days, and our results conform to the literature on this point with a mean of 4.9 days in children who were given HSS and of 5.16 days in children given PSS. In our study, the administration of 3% HSS did not succeed in decreasing hospitalisation length significantly, and neither did the administration of PSS. The Cochrane review that we consulted<sup>13</sup> included three hospital studies<sup>14-16</sup> in which the authors presented statistically significant results, with a 0.9 day decrease in the duration of the hospital stay following administration of 3% HSS; however, it is obvious that this result is not significant for clinical practise. The Cochrane review itself has been the subject of critical evaluation by other authors<sup>17-20</sup>, as establishing the therapeutic function of HSS has significant clinical implications. In their studies, Luo Z, *et al.*<sup>21,22</sup> conclude that the administration of 3% HSS is safe and efficacious, significantly decreasing the length of hospitalisation of the patients under study.

The children included in this study required oxygen therapy during their hospital stay, and the hours of therapy required were another outcome measure. We found that the need for oxygen therapy was significantly reduced in the group of children younger than 3 months who were given nebulised PSS; furthermore, the children whose nasopharyngeal aspirates tested positive for RSV and who were given nebulised PSS also required fewer hours of oxygen therapy. 3% HSS did not show any benefits in any case. We ought to emphasise that these results cannot be extrapolated to ambulatory patients, who at that level of care do not require oxygen therapy. We analysed the

RSV+ group separately to see whether the efficacy of the treatment varied depending on the aetiology of AB. We do not know how to account for these results, which pertain to age and to RSV+ status, and we have found no references to this in the reviewed literature.

In the studies done with ambulatory patients, the outcome measures used to assess the efficacy of the treatment consisted in evaluating the improvement of symptoms following its application, and in quantifying the reduction in hospital admissions. Most of the studies we reviewed<sup>23-25</sup> did not find a significant difference between the administration of PSS and of 3% HSS; Al-Ansari, *et al.*<sup>26</sup> evaluated the use of saline solutions at 5, 3, and 0.9% and found the 5% solution more efficacious. The Cochrane review includes a study<sup>27</sup> with ambulatory patients whose authors did find statistically significant beneficial effects to the administration of 3% HSS.

We did not find any adverse effects to the treatment, and in this regard all authors agree in stating that the administration of 3% HSS alone<sup>28</sup> or in combination with bronchodilators is harmless, safe, and cheap.

One limitation in our study was that the patients were not randomly assigned to treatment and control groups.

To conclude, we would like to emphasise that the administration of 3% HSS alone or combined with medication to the patients admitted to our hospital with AB did not prove to be efficacious in decreasing the length of hospitalisation nor the duration of oxygen therapy. Considering the prevalence of AB, and its social and economic repercussions, we should emphasise the need to carry out studies on this subject in the future.

## CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that they had no conflict of interests when it came to preparing and publishing this paper.

## ACRONYMS

**95% CI:** 95% confidence interval • **AB:** acute bronchiolitis • **HSS:** hypertonic saline solution • **PSS:** physiological saline solution • **RSV:** respiratory syncytial virus.

## BIBLIOGRAPHY

- González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo Investigador del Proyecto aBREVIADo (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad Idoneidad y Adecuación). Estudio de variabilidad en el abordaje de la bronquiolitis aguda en España en relación con la edad de los pacientes. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:4-18.
- Simó Nebot M, Claret Teruel G, Luaces Cubells C, Estrada Sabadell MD, Pou Fernández J. Guía de práctica clínica sobre la bronquiolitis aguda: recomendaciones para la práctica clínica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:208.e1-10.
- González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo de Trabajo (Grupo Investigador, Grupo de Revisión y Panel de Expertos) del Proyecto aBREVIADo (Bronquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación). Recomendaciones de la Conferencia de Consenso de Bronquiolitis aguda en España: de la evidencia a la práctica. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2010;12 (Supl 19):s107-128.
- Sánchez Etzaniz J, Benito Fernández J, Mintegi Raso S. Bronquiolitis aguda: ¿por qué no se aplica lo que se publica? Barreras en la transmisión del conocimiento. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2008;10:23-32.
- Calogero C, Sly PD. Acute viral bronchiolitis: To treat or not to treat. That is the question. *J Pediatr*. 2007;151(3):235-37.
- Mandelberg A, Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonology*. 2010;45(1):36-40.
- Borja Urbano G, Pérez Pérez G, Andrés Martín A, Navarro Merino M. Actualización en el manejo de la bronquiolitis. *Vox Paediatrica*. 2011;XVIII(2):57-67.
- Pérez Rodríguez MJ, Otheo de Tejada Barasoain E, Ros Pérez P. Bronquiolitis en pediatría: puesta al día. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2010;34:3-11.
- Daviskas E, Anderson SD, Gonda I, Eberl S, Meikle S, Seale P, et al. Inhalation of hypertonic saline aerosol enhances mucociliary clearance in asthmatic and healthy subjects. *Eur Respir J*. 1996;9:725-32.
- Robinson M, Regnis JA, Bailey DL, King M, Bautovich GJ, Bye PTP. Effect of hypertonic saline, amiloride and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1503-9.
- Fraga Betancur DA, Baez JC, Reyes JM, Sussini MA. Uso de soluciones salinas hipertónicas inhaladas para restaurar la hidratación superficial de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística. *Rev Posgrado de la VI.ª Cátedra de Medicina*. 2006;164:13-6.
- González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADo (Bronquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y Adecuación). Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (IV): tratamiento de la bronquiolitis aguda: Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:285.e1-42.
- Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:CD006458.
- Mandelberg A, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Balin A, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest*. 2003;123:481-7.
- Tal G, Cesar K, Oron A, Houry S, Ballin A, Mandelberg A. Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *Isr Med Assoc J*. 2006;8(3):169-73.
- Kuzik BA, Al-Qadhi SA, Kent S, Flavin MP, Hopman W, Hotte S, et al. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants. *J Pediatr*. 2007;151:266-70.
- Fernández Rodríguez M, Martín Muñoz P. Los aerosoles con suero salino hipertónico al 3% podrían dismi-

- nuir la duración de la hospitalización en lactantes con bronquiolitis. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2008;10:91-5.
18. Balaguer Santamaría A, Buñuel Álvarez JC, González de Dios J. El suero salino hipertónico nebulizado puede disminuir la duración del ingreso hospitalario en lactantes con bronquiolitis aguda. *Evid Pediatr.* 2009;1:5.
  19. Horner D, Jenner R. Nebulised hypertonic saline significantly decreases length of hospital stay and reduces symptoms in children with bronchiolitis. *Emerg Med J.* 2009;26(7):518-9.
  20. Mathew JL. Hypertonic saline nebulization for bronchiolitis. *Indian Pediatrics.* 2008;45:987-9.
  21. Luo Z, Liu E, Luo J, Li S, Zeng F, Yang X, *et al.* Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatr Int.* 2010;52(2):199-202.
  22. Luo Z, Fu Z, Liu E, Xu X, Fu X, Peng D, *et al.* Nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized children with moderate to severe viral bronchiolitis. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(12):1829-33.
  23. Grewal S, Ali S, McConnell DW, Vandermeer B, Klassen TP. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with epinephrine in the treatment of acute bronchiolitis in the emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(11):1007-12.
  24. Kuzik BA, Flavin MP, Kent S, Zielinski D, Kwan Ch W, Adeleye A, *et al.* Effect of inhaled hypertonic saline on hospital admission rate in children with viral bronchiolitis: a randomized trial. *CJEM.* 2010;12(6):477-84.
  25. Anil AB, Anil M, Saglam AB, Cetin N, Bal A, Aksu N. High volume normal saline alone is as effective as nebulized salbutamol normal saline, epinephrine-normal saline, and 3% saline in mild bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(1):41-7.
  26. Al-Ansari K, Sakran M, Davidson BL, El Sayyed R, Mahjoub H, Ibrahim K. Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0,9% saline for treating acute bronchiolitis in infants. *J Pediatr.* 2010;157(4):630-4.
  27. Sarrell EM, Tal G, Witzling M, Someck E, Houry S, Cohen HA, *et al.* Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms. *Chest.* 2002;122(6):2015-20.
  28. Ralston S, Hill V, Martinez M. Nebulized hypertonic saline without adjunctive bronchodilators for children with bronchiolitis. *Pediatrics.* 2010;126:e520-e525.