



Toma de decisiones clínicas basadas en pruebas: del artículo al paciente

Actualmente no hay pruebas que apoyen la eficacia del montelukast en el tratamiento de la bronquiolitis aguda leve en Atención Primaria

José Cristóbal Buñuel Álvarez. ABS Girona-4 (ICS).
Correo electrónico: p416ucua@pgirona.scs.es

Términos clave en inglés: bronchiolitis; therapy; montelukast

Términos clave en español: bronquiolitis; tratamiento; montelukast

Fecha de recepción: 14 de febrero de 2008
Fecha de aceptación: 22 de febrero de 2008

Fecha de publicación: 1 de marzo de 2008

Evid Pediatr. 2008; 4: 20 doi: vol4/2008_numero_1/2008_vol4_numero1.20.htm

Cómo citar este artículo

Buñuel Álvarez JC. Actualmente no hay pruebas que apoyen la eficacia del montelukast en el tratamiento de la bronquiolitis aguda leve en atención primaria. Evid Pediatr. 2008;4: 20

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en:http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_1/2008_vol4_numero1.20.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

Actualmente no hay pruebas que apoyen la eficacia del montelukast en el tratamiento de la bronquiolitis aguda leve en Atención Primaria

José Cristóbal Buñuel Álvarez. ABS Girona-4 (ICS). Correo electrónico: p416ucua@pgirona.scs.es

ESCENARIO CLÍNICO

Lactante varón de 11 meses de edad, sin antecedentes familiares y personales de atopía. La madre es fumadora. Hace un mes fue valorado en otra consulta por otro colega, diagnosticándose de bronquiolitis aguda (BA) (según constaba en informe que adjunta la madre al acudir a su Centro de Salud). Como tratamiento se le prescribieron beta-2 inhalados (tratamiento que siguió durante una semana) y montelukast (4 mg/ día) durante un mes. La madre refiere que el niño está mejor (sólo tiene una discreta rinitis), pero que no sabe si ha de continuar con el montelukast. Según refiere la madre, el compañero que le prescribió el montelukast le dijo que era conveniente que siguiera tomándolo "porque puede prevenir futuros episodios de BA". Nuestro compañero del centro de salud decide informarse.

PREGUNTA CLÍNICA

En lactantes con BA, ¿el tratamiento con montelukast disminuye el número de recurrencias de esta enfermedad?

Fecha de formulación: 13 de febrero de 2008

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Fecha de búsqueda: 14 de febrero de 2008

1.- TRIP Database:

Estrategia de búsqueda: "bronchiolitis" AND "montelukast" en título y texto de los documentos. Referencias recuperadas: 17. Directamente relacionadas con la pregunta clínica: cero.

2.- CENTRAL (base de datos de ensayos clínicos de la Colaboración Cochrane):

Estrategia de búsqueda: términos descriptores (Mesh): "bronchiolitis"; "montelukast": estudios recuperados: tres. De interés para responder la pregunta: uno.

3.- PubMed:

Estrategia de búsqueda: "Bronchiolitis"[Mesh] AND "montelukast"[Substance Name] AND (ClinicalTrial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]). Estudios recuperados: dos. De interés para responder la pregunta clínica: uno.

Las búsquedas efectuadas en CENTRAL y PubMed recuperaron el mismo estudio:

Bisgaard H for the Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:379-83¹.

RESUMEN ESTRUCTURADO DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS

Estudio: Bisgaard H, for the Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:379-83.

Objetivo: determinar la eficacia del montelukast para disminuir los signos y síntomas asociados a enfermedad reactiva de la vía aérea (ERVA) después de una bronquiolitis aguda (BA) producida por el virus respiratorio sincitial (VRS).

Diseño: ensayo clínico aleatorio (ECA), grupos paralelos, controlado con placebo y desarrollado en dos fases: intervención (hasta el día 28), durante la cual los niños recibieron el fármaco o el placebo, y seguimiento posterior sin realizar ninguna intervención (entre el día 28 y hasta el primer día del tercer mes de seguimiento).

Emplazamiento: hospitalario (11 hospitales de Dinamarca).

Población de estudio: ciento treinta niños de edad comprendida entre tres y 36 meses, ingresados y diagnosticados de BA durante los meses de invierno de dos años consecutivos. Criterios de selección: rinitis, tos, sibilancias y dificultad respiratoria. La clínica fue de la suficiente intensidad como para que estuviera indicado el ingreso hospitalario (no se informa de cuales fueron los criterios de ingreso). Se excluyeron niños con sintomatología previa compatible con asma y niños que habían recibido medicación antiastmática (exceptuando la toma de beta-2 por vía oral). Se excluyeron también los niños pretérmino (< 36 semanas de gestación) y los que padecían enfermedades crónicas conocidas (no se detallan).

Intervención: los pacientes se asignaron aleatoriamente (asignación en bloques de cuatro) a dos grupos: grupo de intervención (GI, n = 65): montelukast: 5 mg/ 24 horas, iniciado antes del séptimo día de inicio de los síntomas, durante 28 días; grupo control (GC; n = 65): placebo de igual aspecto durante el mismo periodo de tiempo. Terminaron la primera fase (28 días de seguimiento) 116 pacientes: sesenta y uno (93,8%) en el GI y 55 (84,6%) en el GC. Terminaron la segunda fase del estudio (seguimiento durante un mes sin montelukast o placebo) 87 niños: cuarenta y ocho (73,8%) en el GI y 39 (60%) en el GC.

Medición de resultado: los padres registraron diariamente los síntomas del niño mediante una escala que valoraba: presencia de tos diurna, tos nocturna, sibilancias, disnea y limitación de la actividad. Cada ítem se puntuó de 0 a 4 (0 = ausencia de síntomas hasta 4 = síntomas muy graves). La variable de resultado principal fue la ausencia de síntomas durante 24 horas en los cinco ítems valorados durante la fase de tratamiento (28 días). Variables de resultado secundarias: puntuación

individual alcanzada en cada ítem de la escala descrita, exacerbaciones (variable compuesta que incluía las retiradas durante el seguimiento debidas a la gravedad de la sintomatología y/o consulta en un servicio de urgencias y/o hospitalización debido a enfermedad respiratoria con sibilantes) y uso de tratamiento de rescate durante el periodo de tratamiento. Otra variable secundaria fue la ausencia de síntomas durante 24 horas en los cinco ítems valorados en la escala desde el día 28 (fin del periodo de intervención con montelukast o placebo) y el inicio del tercer mes de seguimiento. El análisis de los resultados se efectuó por intención de tratar.

Resultados principales: durante la primera fase del ECA 14 pacientes (4 del GI y 10 del GC) fueron excluidos al no cumplimentar los padres el diario de síntomas. De los que sí lo rellenaron, 100 de 116 diarios (86%) contenían información de al menos 23 de los 28 días que duraba esta fase de intervención. Durante la segunda fase del estudio (seguimiento sin intervención) otros 18 niños fueron excluidos por el mismo motivo. Once abandonos más se debieron a exacerbaciones de la enfermedad (tres en el GI y ocho en el GC).

Los niños que recibieron montelukast tuvieron más días libres de síntomas a los 28 días de iniciada la intervención (22% en GI frente a 4% en GC, $p = 0,015$). Los niños del GI presentaban una puntuación menor en la escala de síntomas diurnos de tos que los del grupo control (mediana: 1,3 frente a 1,4, $p = 0,043$). El resto de resultados medidos a los 28 días se ofrecen en la tabla 1. No existieron diferencias significativas entre ambos grupos de comparación en todas las variables de resultado analizadas durante la segunda fase del estudio (entre el día 28 y el inicio del tercer mes de seguimiento).

Conclusión de los autores: los autores sugieren que la administración regular de montelukast proporciona mejoría clínicamente relevante en los síntomas de ERVA post-BA.

Conflicto de intereses: no consta. MSD proporcionó las tabletas masticables que sirvieron como placebo en el GC.

Fuente de financiación: Hospital Universitario de Copenhague.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la BA producida por VRS es una enfermedad de incidencia muy elevada durante los meses de invierno. Se ha estimado que hasta el 90% de los niños menores de dos años padecerán una infección por VRS y de éstos, en un 10-40% la forma de presentación clínica será en forma de infección del tracto respiratorio inferior^{2,3}. Es la primera causa de ingreso hospitalario en menores de 12 meses, tanto en Europa como Estados Unidos, generando elevados costes por este motivo (2.300 euros por caso hospitalizado en un estudio realizado en la Comunidad Valenciana)⁴. La mayor parte de los casos de BA son diagnosticados y controlados en las consultas de

atención primaria, constituyendo los casos que llegan a los servicios de urgencia hospitalarios sólo "la punta del iceberg". No existe en la actualidad un tratamiento eficaz para esta enfermedad, tanto para su fase aguda como para la prevención de ERVA postbronquiolitis⁵⁻⁸. Era pertinente la realización, por tanto, de un ECA que determinara la eficacia del montelukast, fármaco que ha demostrado alguna eficacia en asma bronquial, en ambos aspectos (tratamiento de fase aguda y prevención de nuevos episodios).

Validez o rigor científico: se trata de un ECA de pequeño tamaño a pesar de ser un estudio multicéntrico y de haber participado 11 hospitales durante dos años consecutivos. Todo parece indicar que tanto la aleatorización como la ocultación de la secuencia de la misma fueron adecuadas. Sin embargo, la aleatorización no consiguió una distribución homogénea de diferentes variables que pueden actuar como potenciales factores de confusión (asistencia a guardería: 32% en GI frente a 25% en GC; antecedentes de atopia: 28% en GI frente a 21% en GC). Los autores no realizaron análisis multivariante para controlar el efecto de estos potenciales factores de confusión. Cabe preguntarse sobre la validez de la escala de síntomas valorado por los padres en su domicilio. Dicha escala se utilizó en estudios previos en niños con asma⁹, de mayor edad y en los que parece más sencillo, a priori, recoger información sobre, por ejemplo, la presencia de sibilancias o limitación de la actividad física. El pequeño tamaño de la muestra y el elevado número de pérdidas sufridas (superior al 20%), sobre todo en la segunda fase del estudio compromete la validez interna del ECA (sobre todo en el periodo de seguimiento sin intervención). El ECA se realizó, presumiblemente, en pacientes que tenían una BA moderada- grave ya que fueron ingresados (aunque no se informó sobre cuáles fueron los criterios de ingreso). No es prudente por tanto extrapolar los resultados de este estudio a los niños con BA diagnosticados y controlados en Atención Primaria, presumiblemente con afectación más leve.

Interés o pertinencia clínica: este es el único ECA publicado hasta la fecha sobre la posible eficacia de montelukast para el tratamiento de la BA y/o sobre la ERVA postbronquiolitis en menores de dos años. No es posible, por tanto, comparar sus resultados con los de otros estudios.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la evolución de los pacientes en ambos grupos, medida a los 28 días de seguimiento, y valorada mediante la mediana de las puntuaciones en los cinco ítems de la escala (intervalo de puntuación entre 0 y 4), fue buena: 0,7 puntos en el GI y de 0,9 en el GC (tabla 1). Estas diferencias carecen de significación estadística y clínica. No se constataron diferencias significativas a los dos meses de seguimiento, aunque el pequeño tamaño de la muestra (87/130)

no hace posible extraer ninguna conclusión sobre la presencia o ausencia de algún efecto de la intervención. Con los datos disponibles, y teniendo en cuenta que este estudio se realizó en el medio hospitalario (con pacientes más gravemente afectados), no parece indicada actualmente la prescripción de montelukast en niños con BA leve diagnosticados y controlados en las consultas de pediatría de Atención Primaria. Son necesarios estudios de emplazamiento comunitario, con un tamaño de muestra amplio, cuyo objetivo sea determinar la eficacia de montelukast para prevenir reagudizaciones de BA durante los dos primeros años de vida (subgrupo de edad en la que las reagudizaciones son más frecuentes). A nivel hospitalario, sería interesante la realización de ECAs, de potencia estadística suficiente, que estudien el efecto de montelukast en el tratamiento de la fase aguda de la BA así como sobre la ERVA postbronquiolitis en niños menores de dos años que han requerido ingreso previo por esta enfermedad.

RESOLUCIÓN DEL ESCENARIO

Nuestro compañero, una vez revisado el tema, contacta nuevamente con la madre y le informa de que, en su opinión, no es necesario seguir con el tratamiento continuado con montelukast, debido a la falta de pruebas que respalden su efectividad para prevenir nuevos episodios de BA. Recomienda así mismo a la madre que sería recomendable plantearse seguir un programa de deshabitación tabáquica, y le propone que pida hora con su médico de familia.

Bibliografía:

1.- Bisgaard H; Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:379-83.

2.- Callen Blecua M, Torregrosa Bertet MJ, Bamonde Rodríguez L y Grupo de Vías Respiratorias. Protocolo de Bronquiolitis Diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria. Protocolo del GVR (publicación P-GVR-4) [consultado 14/02/2008]. Disponible en: www.aepap.org/gvr/protocolos.htm

3.- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2006;118:1774-93.

4.- Diez Domingo J, Ridaio Lopez M, Ubeda Sansano I, Ballester Sanz A. Incidencia y costes de la hospitalización por bronquiolitis y de las infecciones por VRS en la Comunidad Valenciana. Años 2001 y 2002. *An Pediatr (Barc).* 2006; 65:325-30.

5.- Gadowski AM, Bhasale AL. Broncodilatadores para la bronquiolitis (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4.* Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

6.- Spurling GKP, Fonseka K, Doust J, Del Mar C. Antibióticos para la bronquiolitis en niños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4.* Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

7.- Blom D, Ermers M, Bont L, van Aalderen WMC, van Woensel JBM. Corticosteroides inhalados durante la bronquiolitis aguda para la prevención de las sibilancias posbronquiolíticas (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4.* Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

8.- Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EEL. Glucocorticoides para la bronquiolitis viral aguda en lactantes y niños pequeños (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4.* Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

9.- Santanello NC, Demuro-Mercon C, Davies G, Ostrom N, Noonan M, Rooklin A, Knorr B. Validation of a pediatric asthma caregiver diary. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:861-6.

Tabla 1: Otros resultados clínicos obtenidos durante el periodo de tratamiento (mediciones realizadas al día 28 de iniciado el estudio)			
	Montelukast (n = 61) (Cifras entre paréntesis: intervalo intercuartil)	Placebo (n = 55) (Cifras entre paréntesis: intervalo intercuartil)	Significación estadística
Tos nocturna (rango del escore: 0-4)	0,8 (0,5-1,1)	0,9 (0,5-1,3)	0,563
Sibilancias (rango del escore: 0-4)	0,4 (0,2-1)	0,5 (0,2-0,9)	0,786
Disnea (rango del escore: 0-4)	0,5 (0,2-0,9)	0,7 (0,4-1)	0,164
Actividad (rango del escore: 0-4)	0,5 (0,2-0,8)	0,6 (0,2-1)	0,386
Mediana compuesta de los cinco síntomas del escore (rango del escore: 0-4)	0,7 (0,5-1,1)	0,9 (0,5-1)	0,168
% de días sin beta-dos de rescate	75% (37-93)	64% (25-96)	0,538
% de noches sin beta-dos de rescate	96% (79-100)	89% (76-100)	0,701
% pacientes que recibieron corticoides de rescate	5%	15%	0,113
Tiempo transcurrido en días hasta la administración de corticoides de rescate	27 (2-34)	9 (7-24)	0,067
% pacientes con exacerbaciones	7%	18%	0,085
Tiempo transcurrido en días hasta las exacerbaciones	23 (2-27)	8 (6-22)	0,044
%: porcentaje			