



Editorial

Montelukast en la bronquiolitis: historia y enseñanzas de una decepción

Antonio Martínez-Gimeno. Médico adjunto y Profesor Asociado. Sección de Neumología y Alergia Pediátricas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Madrid (España).

Correo electrónico: amartinezg.hdoc@salud.madrid.org

Conflicto de intereses: el autor ha recibido en los últimos 5 años honorarios por actividades docentes promovidas o financiadas por MSD España y GlaxoSmithkline España

Términos clave en inglés: bronchiolitis; drug therapy; montelukast; secondary prevention

Términos clave en español: bronquiolitis; tratamiento farmacológico; montelukast; prevención secundaria

Fecha de recepción: 22 de Febrero de 2009

Fecha de aceptación: 23 de febrero de 2009

Fecha de publicación en Internet: 24 de febrero de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 3 doi: [vol5/2009_numero_1/2009_vol5_numero1.3.htm](https://doi.org/10.1016/S1885-7388(09)70001-3)

Cómo citar este artículo

Martínez-Gimeno A. Montelukast en la bronquiolitis: historia y enseñanzas de una decepción. Evid Pediatr. 2009; 5:3.

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

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol5/2009_numero_1/2009_vol5_numero1.3.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. © 2005-09. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

Montelukast en la bronquiolitis: historia y enseñanzas de una decepción

Antonio Martínez-Gimeno. Médico adjunto y Profesor Asociado. Sección de Neumología y Alergia Pediátricas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Madrid (España). Correo electrónico: amartinezg.hdoc@salud.madrid.org

Conflicto de intereses: el autor ha recibido en los últimos 5 años honorarios por actividades docentes promovidas o financiadas por MSD España y GlaxoSmithkline España

La bronquiolitis aguda (BA) del lactante es una enfermedad importante. ¿Hace falta, a estas alturas, seguir insistiendo en que produce una enorme carga social y asistencial? Parece que sí. La revista médica general más importante del mundo sigue aceptando artículos sobre la carga que la infección por VRS produce en los lactantes y niños pequeños¹ y las cifras son abrumadoras. Además, sabemos desde hace tiempo que los niños que sufren una BA tienen posteriormente sibilancias recurrentes con más frecuencia que el resto, aunque todavía sigamos discutiendo si esto obedece a una secuela de la infección por VRS o que sólo los niños con predisposición a sibilancias recurrentes o asma (como quiera llamarse) desarrollan BA cuando se infectan con VRS².

La BA del lactante es una enfermedad con muchas necesidades insatisfechas. No sabemos prevenirla en la población general, si exceptuamos las medidas higiénicas. No tenemos vacuna. El fracaso estrepitoso del primer intento nos dejó tan abrumados que seguimos tratando de explicar porqué ocurrió aquella catástrofe³ y con miedo de volver a intentarlo.

No tenemos tratamiento farmacológico⁴. La BA se parece al asma del niño mayor y a las sibilancias recurrentes del lactante y preescolar. Como éstas, se caracteriza por tos, dificultad respiratoria y ruidos torácicos variados que pueden incluir sibilancias. Por ese motivo la mayoría de los tratamientos que se han intentado, sin éxito, provenían de la terapéutica antiasmática. Hemos discutido durante años el papel de los broncodilatadores como salbutamol y adrenalina⁵ para concluir, más o menos, que a veces funcionan y a veces no. Esto es, que cuando se analiza su efecto en grupo no parece que sean mucho mejores que placebo, pero que analizados individualmente funcionan en algunos niños y por eso se ha recomendado probar y continuar sólo si hay respuesta (por cierto, lo mismo podríamos hacer con placebo, que también funciona en algunos niños). La administración de corticoides sistémicos puede considerarse poco o nada eficaz⁶. Otros tratamientos, como antibióticos, también son claramente ineficaces⁴ y el tratamiento específico, ribavirina, es tan poco práctico y de tan pequeño efecto que su uso prácticamente se ha abandonado. Lo único que nos quedaba era aspirar las vías aéreas superiores y proporcionar apoyo respiratorio en forma de oxígeno suplementario u otros apoyos que incluyen presión si hay insuficiencia respiratoria. Y todo esto, apoyado en el más humilde de los grados de prueba que disponemos: el razonamiento fisiopatológico, porque tampoco hay, que yo conozca, ensayos clínicos con distribución aleatoria y enmascaramiento que evalúen la eficacia de estas dos medidas con criterios de valoración sólidos, como duración de ingreso

hospitalario. Pero parece razonable hacerlo.

Y digo que era lo único que nos quedaba, porque una intervención con un producto no sujeto a patente, la nebulización de suero salino al 3%, con o sin broncodilatador, con nebulizador mecánico o ultrasónico, ha demostrado que puede disminuir la duración del ingreso hospitalario por BA en lactantes en cuatro ensayos clínicos realizados en los últimos años^{7,8}. Ser un producto barato y fácil de obtener en una farmacia hospitalaria es claramente una ventaja económica, aunque carecer de un promotor activo puede retrasar su introducción en la práctica clínica habitual.

Pero volvamos a la ausencia de un tratamiento farmacológico eficaz para la BA. Cuando se desarrolló el anteuúltimo grupo de fármacos aprobados para el asma y las sibilancias recurrentes de lactantes y preescolares (el último, si exceptuamos los anticuerpos anti-IgE) era razonable que, una vez más, por la aparente analogía de BA y asma y por su asociación epidemiológica, se explorara su potencial terapéutico. Además, se encontraron otros muchos motivos de orden fisiopatológico, que indicaban que la vía de los leucotrienos estaba muy activada en la bronquiolitis. Todo ello constituyó un cuerpo de doctrina de razonamiento fisiopatológico que apoyaba el uso de estos fármacos en esta enfermedad. En nuestro país se aprobaron dos fármacos de este grupo: zafirlukast (cuyos propietarios desistieron de hacer un desarrollo pediátrico) y montelukast, cuyos propietarios desarrollaron un ambicioso plan de desarrollo pediátrico que culminó con éxito obteniendo aprobación de uso en asma desde los seis meses de edad con las indicaciones que se muestran en la tabla 1⁹. Todo estaba maduro para estudiar este fármaco en la BA. El primer estudio tuvo un promotor independiente¹⁰ (Hospital Universitario de Copenhague) y un diseño francamente peculiar. La población diana eran lactantes con BA ingresados y el tratamiento comenzaba en la fase aguda y se prolongaba durante 4 semanas. El criterio de valoración principal era el número de días libres de síntomas durante estas cuatro semanas de tratamiento. Realmente, era difícil entender que este diseño respondiera a las necesidades de niños y pediatras, mezclando el tratamiento en fase aguda con la convalecencia precoz. Los resultados fueron muy llamativos y de interpretación variable^{11,12}. Los niños que recibieron montelukast no tuvieron síntomas una mediana de seis de los 28 días de tratamiento (22%) y los que recibieron placebo, uno de los 28 días (4%). Los autores concluyeron que, en este estudio piloto de prueba de concepto, montelukast podría mejorar los síntomas respiratorios posbronquiolitis, pasando de un 4% de días libres de síntomas a un 28%. No obstante, si nos fijamos en los valores absolutos, no

parece que estar libre de síntomas 6 de 28 días sea un gran avance. Además, incluso los autores señalaron reiteradamente que se trataba de un estudio piloto de prueba de concepto que precisaba una confirmación reglada antes de hacer ninguna recomendación terapéutica¹³.

Pero, a pesar de todas las aclaraciones respecto a la insuficiencia de este ensayo clínico para hacer recomendaciones terapéuticas, sus llamativos resultados produjeron grandes expectativas en los pediatras, que se vieron en la disyuntiva clásica de elegir entre ser los primeros en utilizar un procedimiento terapéutico que parece eficaz, antes de que se disponga de datos definitivos que lo confirmen, o esperar a que se resuelva definitivamente la cuestión, con el riesgo de parecer que se es el último en enterarse de los avances terapéuticos. Montelukast ya había producido esta situación con sus sucesivas ampliaciones de usos aprobados, tanto por edad (de un límite inicial de 6 años, a 2 años y finalmente a 6 meses de edad) como por indicación (de tratamiento adicional a los corticoides inhalados a uso en monoterapia como alternativa a los corticoides inhalados bajo algunas circunstancias) y los que habían esperado a la aprobación definitiva de estos nuevos usos no parecían realmente los más listos, aunque en mi opinión, lo eran.

La solución a esta disyuntiva se encuentra en los resultados de dos ensayos clínicos publicados recientemente^{14,15} y que son objeto de sendas valoraciones críticas en este número de "Evidencias en Pediatría" que muestran sus fortalezas y sus debilidades^{16,17} y a las que remito al lector para hacerse una idea clara del significado de ambos estudios. Quiero añadir que son ensayos clínicos completamente diferentes en su concepción, ejecución y objetivos.

El primero de ellos aborda el efecto de la administración de montelukast durante la fase aguda de la BA que precisa hospitalización, independientemente del virus causal, sobre un criterio de valoración muy sólido, la duración del ingreso hospitalario. Es un estudio con promotor independiente (Hospital ZIV, Israel, el mismo que el de varios de los estudios sobre suero fisiológico al 3%) y presupuesto pequeño: solo dos centros, un tamaño muestral modesto (24 por grupo, dos grupos), pero suficiente para dotarlo de potencia para demostrar un efecto clínicamente significativo sobre el criterio de valoración principal y un periodo de tratamiento corto, sólo durante el ingreso. Un diseño muy atractivo para resolver una pregunta muy relevante para el pediatra: ¿es eficaz montelukast para acelerar la curación de la BA? Poco atractivo para el propietario del fármaco, que quizás por ese motivo no lo ha abordado: un tratamiento demasiado corto, finalmente sólo cuatro sobres de gránulos por niño. Los resultados obtenidos ofrecen una respuesta tan contundente como decepcionante: no hay ningún signo de eficacia sobre el criterio de valoración principal, ni tampoco sobre otros secundarios, pero de la misma solidez que el principal. No obstante, a pesar de los cálculos de potencia referidos, un ensayo clínico de 24 niños por grupo es demasiado pequeño. Supongamos

que el resultado hubiera sido positivo: también hubiéramos criticado la pequeñez de la muestra y por supuesto, no hubiera sido suficiente para una aprobación de uso frente a las autoridades sanitarias.

Por el contrario, el segundo estudio tiene las características clásicas de un ensayo clínico a gran escala destinado a ser esencial para una nueva aprobación de uso: el promotor es el propietario del fármaco (el estudio no se financia con una beca de Merck, como dice el artículo, sino que Merck es el promotor legal¹⁸ y por tanto, el propietario legal de todos los datos que del ensayo se derivan), y arriesga un presupuesto enorme: cerca de 1.000 pacientes en 118 centros de todo el mundo, con la correspondiente infraestructura de monitorización y gestión de datos y de seguridad con la calidad que siempre garantiza un promotor como Merck. Además, el diseño se orienta a establecer la eficacia de una estrategia de tratamiento muy atractiva para un promotor comercial: cada niño con BA por VRS, independientemente de su evolución, recibe tratamiento durante 24 semanas ($24 \times 7 = 168$ dosis, frente a las modestas 4 dosis por niño del ensayo en fase aguda), pero poco comprensible para el pediatra, que de nuevo ve cómo se mezcla la fase aguda con la convalecencia y se trata a todos los niños, vayan bien o no tras la BA. Como criterio de valoración principal también utilizan uno seguro, del que ya hay datos previos en el primer ensayo clínico citado¹⁰: días libres de síntomas.

Pero desgraciadamente, los estudios piloto de prueba de concepto no siempre se confirman. Los datos de este ensayo clínico a gran escala son tan diferentes de los del ensayo piloto que constituyen una sorpresa mayúscula: en el ensayo a gran escala el grupo de control con placebo tiene muchos más días libres de síntomas en las primeras 4 semanas que el grupo tratado del ensayo piloto (37% frente a 22%, no comparables estadísticamente por proceder de ensayos clínicos distintos) y son tan diferentes de los del grupo de control del ensayo piloto (4%) que parecerían poblaciones diferentes. No existen diferencias en el criterio de valoración principal ni en ninguno de los muchos criterios de valoración secundarios analizados entre los grupos de tratamiento y de control, que ya es mala suerte porque no citan en el artículo que se utilizara ninguna técnica de corrección por comparación múltiple.

Una característica que se observa más en los ensayos clínicos de promotor comercial es la interpretación desesperada de los datos. Llamo interpretación desesperada a los análisis a posteriori y fuera del protocolo de datos cuyo análisis recto, centrado en el criterio de valoración principal del grupo completo, han sido negativos. En general se realiza creando nuevas variables, variables compuestas, resaltando resultados de criterios de valoración secundarios como si fueran primarios o creando subgrupos más o menos arbitrarios no previstos en el protocolo en los que, con un número indefinido de intentos con diferentes puntos de cortes o criterios, se consigue finalmente obtener una aparente significación estadística, que en realidad es ficticia pues al reiterar indefinidamente el

número de comparaciones que se realizan, se desbaratan todos los fundamentos estadísticos del cálculo del grado de significación.

Lamentablemente este artículo nos ofrece una buena muestra de este tipo de análisis desesperado, al que le dedican casi el mismo número de líneas que al análisis recto. En este caso ofrecen el análisis de un subgrupo, creado a posteriori, de los niños con menos días libres de síntomas (menos de un 30%) durante las dos primeras semanas de tratamiento (que incluye la fase aguda) y que representan 523 niños de los 979 distribuidos aleatoriamente. En este subgrupo encuentran una diferencia entre el tratamiento activo y placebo significativa a favor del grupo tratado en el porcentaje de días libres de síntomas, pero en periodos distintos de los originalmente previstos y elegidos arbitrariamente (en este caso, semanas 3-4, 3-12 y 3-24, frente a semanas 1-4 y 5-24 del análisis original). Naturalmente, este análisis no estaba previsto en el protocolo. En resumen, se trata de un análisis a posteriori de una variable nueva creada arbitrariamente (días libres de síntomas en periodos diferentes de los previstos) en un subgrupo creado arbitrariamente cuyos cálculos de significación no son fiables debido a las comparaciones múltiples.

Aunque los análisis a posteriori son lícitos para generar hipótesis, no deben considerarse como resultados principales de un estudio ni sacarse conclusiones sobre ellos, excepto la conclusión general de que las hipótesis generadas merezcan más estudios. En este caso, la conclusión está clara: el estudio esencial diseñado para comprobar los resultados de un estudio piloto previo ha mostrado con toda la fuerza que da un estudio bien diseñado a gran escala que esta peculiar estrategia de tratamiento con montelukast desde el día del ingreso por BA por VRS hasta 24 semanas más tarde independientemente de la evolución del niño, es ineficaz.

De toda esta historia de la demostración de la ausencia de eficacia de montelukast en la BA que precisa ingreso hospitalario, tanto en fase aguda como en la convalecencia más o menos prolongada, podemos sacar varias enseñanzas provechosas. La primera es que BA y asma (y sibilancias recurrentes del lactante y preescolar) son enfermedades completamente distintas y que el tratamiento eficaz de la BA (como el suero salino al 3%) es muy probable que no venga del tratamiento del asma. La segunda, que los estudios piloto de demostración de concepto son sólo piloto y que, antes de sacar conclusiones apresuradas con repercusión sobre los tratamientos aplicados en la clínica, hay que tener pruebas de calidad que los confirmen y que, por tanto los pediatras que quisieron ser los primeros en usar montelukast en la BA estaban doblemente equivocados: primero, por usarlo antes de disponer de las pruebas suficientes y de la aprobación de un uso específico y, segundo, porque finalmente tales pruebas no han llegado. La tercera es que hemos de protegernos de interpretaciones exageradas de los análisis a posteriori de ensayos clínicos con resultados negativos, que suelen reflejar más la búsqueda

de una salida honrosa de los autores que de verdaderos esfuerzos científicos para esclarecer la verdad. Y la cuarta y más triste, que seguimos sin disponer de un fármaco verdaderamente eficaz en la BA.

Bibliografía:

- 1.- Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360:588-98.
- 2.- Stensballe LG, Simonsen JB, Thomsen SF, Hellestue Larsen AM, Lysdal SH, Aaby P, et al. The causal direction in the association between respiratory syncytial virus hospitalization and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:131-7.
- 3.- Delgado MF, Coviello S, Monsalvo AC, Melendi GA, Hernandez JZ, Bataille JP, et al. Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease. *Nat Med.* 2009;15:21-2.
- 4.- Sánchez Etxaniz J, Benito Fernández J, Mintegi Raso S. Bronquiolitis aguda: ¿por qué no se aplica lo que se publica? Barreras en la transmisión del conocimiento. *Evid Pediatr.* 2007;3:88. [4]
- 5.- Gadomski AM, Bhasale AL. Broncodilatadores para la bronquiolitis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 6.- Ochoa Sangrador C, Castro Rodríguez JA. Los corticoides no son eficaces en la bronquiolitis aguda. *Evid Pediatr.* 2007;3:91.
- 7.- Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006458. DOI: 10.1002/14651858.CD006458.pub2.
- 8.- 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.
- 9.- Ficha técnica de Singulair 4 mg granulado. [en línea][fecha de consulta: 22-II-2009]. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=65429&fichaCompleta=5>
- 10.- 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.
- 11.- Szeffler SJ, Simoes MD. Montelukast for respiratory syncytial virus bronchiolitis: significant effect or provocative findings? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:290-1.
- 12.- 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.
- 13.- Bisgaard H. Montelukast in RSV-bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:542-3.
- 14.- Amirav I, Luder AS, Kruger N, Borovitch Y, Babai I, Miron D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis. *Pediatrics.* 2008; 122: e1249-55.
- 15.- Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, Azimi P, Halkas A, Malice

MP, et al. Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:854-60.

16.- Buñuel Álvarez JC. Montelukast no es eficaz para disminuir la duración del ingreso hospitalario en lactantes ingresados por bronquiolitis aguda. *Evid Pediatr.* 2009;5:6.

17.- González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Montelukast no es eficaz como tratamiento preventivo en la enfermedad reactiva de las vías aéreas postbronquiolitis. *Evid Pediatr.* 2009; 5:4.

18.- Registro público del ensayo clínico NCT00076973: A Randomized, 2-period, multicenter, doble blind, parallel group study comparing effects of 2 doses of MK0476 and placebo in the treatment of respiratory symptoms associated with respiratory syncytial virus induced bronchiolitis in children 3 to 24 months. [en línea][fecha de consulta: 21-II-2009]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>

Tabla I. Indicaciones aprobadas para montelukast en España en menores de 6 años, tomadas de su ficha técnica.

Indicaciones aprobadas	Condiciones (cumplir todas en cada caso)
Tratamiento del asma	<ul style="list-style-type: none"> • como terapia adicional • en pacientes de entre 6 meses y 5 años de edad • con asma persistente de leve a moderado • no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados • en quienes los β-agonistas de acción corta "a demanda" no permiten un control clínico adecuado del asma
Tratamiento del asma: opción de tratamiento alternativa a los corticosteroides inhalados a dosis bajas en:	<ul style="list-style-type: none"> • pacientes de entre 2 y 5 años de edad con asma persistente leve • que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que hayan requerido el uso de corticosteroides orales • que hayan demostrado que no son capaces de utilizar corticosteroides inhalados
Profilaxis del asma	<ul style="list-style-type: none"> • a partir de los 2 años de edad • cuando el componente principal sea la broncoconstricción inducida por el ejercicio.