



Artículo Valorado Críticamente

Montelukast no es eficaz como tratamiento preventivo en la enfermedad reactiva de las vías aéreas postbronquiolitis

Javier González de Dios. Servicio de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Alicante (España).

Correo electrónico: jgonzalez@torrevieja-salud.com

Carlos Ochoa Sangrador. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correo electrónico: cohcoas@medynet.es

Términos clave en inglés: bronchiolitis; montelukast; secondary prevention

Términos clave en español: bronquiolitis; montelukast; prevención secundaria

Fecha de recepción: 10 de enero de 2009

Fecha de aceptación: 12 de enero de 2009

Fecha de publicación en Internet: 15 de enero de 2009

Evid Pediatr. 2009; 5: 4 doi: [vol5/2009_numero_1/2009_vol5_numero1.4.htm](https://doi.org/10.1016/S1136-2015(09)70144-1)

Cómo citar este artículo

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.

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_numero1.4.htm

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA 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

Montelukast no es eficaz como tratamiento preventivo en la enfermedad reactiva de las vías aéreas postbronquiolitis

Javier González de Dios. Servicio de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Alicante (España).

Correo electrónico: jgonzalez@torrevieja-salud.com

Carlos Ochoa Sangrador. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correo electrónico: cohcoas@medynet.es

Referencia bibliográfica: 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.

RESUMEN

Conclusiones de los autores del estudio: montelukast no mejora los síntomas respiratorios postbronquiolitis en niños.

Comentario de los revisores: este ensayo clínico de calidad contradice los resultados de uno anterior, con limitaciones metodológicas. Montelukast no ha demostrado ser eficaz en la prevención de la enfermedad reactiva de las vías aéreas postbronquiolitis, existiendo dudas sobre su eficacia en bronquiolitis más graves y con síntomas más persistentes en las primeras dos semanas.

Palabras clave: bronquiolitis; montelukast; prevención secundaria.

Montelukast is not effective in reducing the symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis

ABSTRACT

Authors' conclusions: montelukast did not improve respiratory symptoms of post-RSV bronchiolitis in children.

Reviewers' commentary: this clinical trial contradicts a previous pilot study with methodological limitations. Montelukast has not proven to be effective in respiratory symptoms post-RSV bronchiolitis and there are doubts about its efficacy in severe bronchiolitis with persistent symptoms in the first two weeks.

Keywords: bronchiolitis; montelukast; secondary prevention.

Resumen estructurado:

Objetivo: determinar si montelukast es eficaz para disminuir la recurrencia de síntomas respiratorios tras un episodio de bronquiolitis aguda (BA) por virus respiratorio sincitial (VRS).

Diseño: ensayo clínico aleatorio (ECA) doble ciego controlado con placebo.

Emplazamiento: hospitalario multicéntrico (118 centros de 26 países distribuidos en todos los continentes).

Población de estudio: lactantes entre tres y 24 meses hospitalizados por un primer o segundo episodio de BA por VRS. El diagnóstico de BA fue realizado por un médico y precisaba cumplir al menos dos de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria > 40 rpm, tos, sibilancias, auscultación de crepitantes y/o roncus, y retracciones. Criterios de exclusión: más de ocho días de duración de los síntomas y más de un episodio de BA previo a la hospitalización. El ingreso debía ser de al menos 24 horas; se incluyeron algunos pacientes con ingreso < 24 horas si presentaban un nivel de gravedad predefinido (escala de gravedad ≥ 5 sobre 8).

Intervención: durante el periodo de estudio (julio 2003-octubre 2006) fueron aleatorizados 979 pacientes en tres grupos: una dosis/día de montelukast 4 mg granulado (G1; n = 327), una dosis/día de montelukast 8 mg granulado (G2; n = 324) y placebo (GC; n = 328). Se consideraron en el análisis los pacientes que recibieron

al menos una dosis de medicación y tenían una medida de eficacia: 315 en el G1, 319 en el G2 y 318 en el GC. Completaron el estudio 745 pacientes (248, 236 y 261 en cada grupo, respectivamente). Los pacientes recibieron cualquier otra medicación según la práctica clínica habitual. El estudio comprende dos períodos: cuatro semanas (periodo I) y 20 semanas (periodo II).

Medición del resultado: seguimiento en los dos períodos con diario de síntomas y evaluación clínica. La variable de resultado principal fue el porcentaje de días libres de síntomas (DLS: ausencia de tos diurna, tos nocturna, sibilancias y disnea) en periodo I. Como variables secundarias: porcentaje de días libres de bronquiolitis (DLB: no síntomas diurnos ni nocturnos, no uso de beta-agonistas y no precisar uso del sistema sanitario), exacerbaciones, media de puntuación clínica de los síntomas individuales, días con uso de beta-agonistas y días con uso de corticoides.

Resultados principales: similares porcentajes medios de DLS entre los tres grupos en periodo I: 38,6 (desviación estándar [DE]: 30,4) en G1, 38,5 (DE: 29,9) en G2 y 37,0 (DE: 30,7) en GC. Diferencia de medias entre G1 y GC: 1,9% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -2,9 a 6,7); diferencias de medias entre G2 y GC: 1,6% (IC 95%: -3,2 a 6,5). No diferencias significativas tampoco en DLS en periodo I + II. No diferencias significativas entre los tres grupos en las variables secundarias. Ambas dosis de tratamiento fueron bien toleradas, con efectos adversos

similares al GC.

En el análisis post-hoc de 523 pacientes con síntomas persistentes ($\leq 30\%$ DLS en semanas 1-2) sí se apreciaron diferencias entre los GI y GC en las semanas 3-24 en el porcentaje de DLS: 5,7 (IC 95%: 0,0 a 11,3) entre GI1 y GC y 5,9 (IC 95%: 0,1 a 11,7) entre GI2 y GC.

Conclusión: montelukast no mejora los síntomas respiratorios postbronquiolitis por VRS

Conflicto de intereses: la mayoría de los autores han recibido ayudas de laboratorios comerciales y cinco autores pertenecen a Merck Research Laboratories.

Fuente de financiación: beca de Merck Research Laboratories.

Comentario crítico:

Justificación: tras un episodio de BA muchos niños desarrollan síntomas respiratorios de hiperreactividad bronquial durante meses o años. Continúa la controversia sobre si la respuesta inmune al VRS incrementa el riesgo posterior de asma o si es la respuesta inmune preexistente, que aumenta la susceptibilidad a asma, la que predispone al paciente a una grave respuesta a la infección VRS^{1,2}. Un ECA del año 2003 de los mismos autores³ sugería una potencial eficacia preventiva de montelukast en la enfermedad reactiva de las vías aéreas postbronquiolitis, si bien la valoración crítica del estudio ofrecía una serie de limitaciones que no permitía extraer conclusiones sobre sus resultados, ni a favor ni en contra de la intervención⁴. La pertinencia de este nuevo ECA es que se diseña intentando paliar las limitaciones planteadas en el primer estudio.

Validez o rigor científico: el ECA presenta una puntuación máxima en la escala de Jadad. La fortaleza de este estudio sobre el ECA previo de los mismos autores es que se amplía el tamaño muestral (979 niños de 118 centros frente a 130 de 11 centros), se estudian dos dosis de montelukast (4 y 8 mg frente a 5 mg) y se amplía el período de intervención (dos períodos, de 4 y 20 semanas frente a 4 semanas), se realiza un adecuado cálculo del tamaño muestral para la variable principal de interés (DLS) y se realiza análisis por intención de tratar (si bien, las pérdidas postaleatorización en este estudio -24%- siguen siendo muy altas). Por ello, las diferencias significativas encontradas en el análisis post-hoc (BA con síntomas persistentes) deben ser confirmadas en futuros estudios.

Interés o pertinencia clínica: los resultados de eficacia del montelukast en la prevención de síntomas respiratorios postbronquiolitis por VRS difieren entre este ECA y el anterior³. Considerando la mayor validez interna y externa del presente estudio, la eficacia de montelukast parece cuestionable. La importancia clínica del efecto observado en el análisis post-hoc, en pacientes con síntomas persistentes, resulta difícil de estimar teniendo en cuenta la variedad de síntomas valorados y la ausencia de datos sobre otras variables del estudio; no obstante, el tamaño del efecto no alcanza el 8% propuesto por los

autores en el cálculo del tamaño muestral.

Aplicabilidad en la práctica clínica: el uso de montelukast en la prevención de la enfermedad reactiva de las vías aéreas postbronquiolitis no ha demostrado ser eficaz, lo que tiene un indudable interés dado el frecuente uso constatado en la práctica habitual en nuestro medio. En ausencia de más estudios que lo apoyen, el uso de montelukast en BA con síntomas persistentes sólo podrá ser considerado de forma restringida, valorando la situación de cada paciente y las distintas opciones terapéuticas disponibles.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

Bibliografía:

- 1.- Martínez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:576-82.
- 2.- Dakhama A, Lee YM, Gelfand EW. Virus-induced airway dysfunction: pathogenesis and biomechanisms. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:5159-69.
- 3.- 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.
- 4.- 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.