

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2016;16(Suppl5):e6799 doi: 10.5867/medwave.2016.6799

¿Tienen utilidad los inhibidores de leucotrienos en bronquiolitis?

Autores: Fernanda Pérez-Gutiérrez[1,2], Isidora Otárola-Escobar[1,2], Deidyland Arenas[2,3]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

E-mail: darenas@med.puc.cl

Citación: Pérez-Gutiérrez F, Otárola-Escobar I, Arenas D. Are leukotriene inhibitors useful for bronchiolitis?. *Medwave* 2016;16(Suppl5):e6799 doi: 10.5867/medwave.2016.6799

Fecha de publicación: 16/12/2016

Resumen

La bronquiolitis es una patología prevalente en niños menores de dos años que conlleva importante morbimortalidad. No obstante, aún existe controversia sobre el manejo más adecuado. Se ha planteado el uso de los inhibidores de leucotrienos como opción terapéutica, sin embargo no está clara su real utilidad clínica. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples bases de datos, identificamos dos revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen seis estudios aleatorizados controlados pertinentes a la pregunta. Extrajimos los datos, realizamos un metanálisis y preparamos tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que los inhibidores de leucotrienos podrían no disminuir la mortalidad en pacientes con bronquiolitis y no está claro si disminuyen los días de hospitalización. Podrían disminuir las recurrencias de cuadros sibilantes en pacientes con bronquiolitis, pero la certeza de la evidencia es baja y, por otra parte, aumentan los efectos adversos.

Problema

La bronquiolitis se caracteriza por inflamación del tracto respiratorio bajo a consecuencia de una infección viral. Afecta principalmente a niños menores de dos años, especialmente en invierno, y conlleva gran demanda de los servicios de salud, alta tasa de hospitalización, requerimiento de ventilación mecánica e inclusive mortalidad. Además, se ha observado una mayor incidencia de sibilancias recurrentes en estos pacientes. En general existe controversia con respecto al manejo terapéutico en esta patología. Dentro de las alternativas terapéuticas, se ha planteado la utilidad de los inhibidores de leucotrienos, ya que la patogénesis de la bronquiolitis involucra la estimulación de la enzima lipoxigenasa-5, la cual participa en la síntesis de leucotrienos. Estas moléculas han sido identificadas como contribuyentes a la inflamación de las vías respiratorias, la obstrucción de la vía aérea y alvéolos, edema de la mucosa y aumento de la reactividad bronquial.

El presente resumen busca evaluar si la terapia con inhibidores de leucotrienos es una alternativa de tratamiento útil y segura para el manejo de pacientes pediátricos con bronquiolitis.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- Los inhibidores de leucotrienos podrían no disminuir la mortalidad en pacientes con bronquiolitis, y no está claro si disminuyen los días de hospitalización porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- Los inhibidores de leucotrienos podrían disminuir las recurrencias de cuadros sibilantes en pacientes con bronquiolitis, pero la certeza de la evidencia es baja.
- Los inhibidores de leucotrienos aumentan los efectos adversos en pacientes con bronquiolitis, aunque la magnitud de este aumento es incierta.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos dos revisiones sistemáticas [1],[2], que en conjunto incluyen seis estudios primarios, reportados en 12 referencias [3],[4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14]. Todos corresponden a estudios controlados aleatorizados.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>En los seis estudios se incluyeron sólo pacientes con diagnóstico de bronquiolitis [3],[4],[5],[6],[7],[8],[9]. Con respecto a la edad, los seis estudios primarios incluyeron pacientes menores de 24 meses [3],[4],[6],[7],[8],[9]. Si se subdivide este grupo etario, un estudio incluyó pacientes entre 1 y 24 meses [6], dos estudios los incluyeron entre 3 y 24 meses [4],[9], un estudio entre 4 y 24 meses [8], un estudio entre 6 y 24 meses [3] y un estudio incluyó a menores de 24 meses [7]. Dos estudios incluyeron pacientes con primer episodio de bronquiolitis sin discriminar etiología [6],[8], dos estudios incluyeron primer episodio de bronquiolitis causado por virus respiratorio sincicial [3],[7] y un estudio incluyó primer o segundo episodio de bronquiolitis por virus respiratorio sincicial [9]. Los seis estudios sólo incluyeron a pacientes hospitalizados [3],[4],[6],[7],[8],[9]. De éstos, dos estudios exigieron una estadía mínima de 24 horas [7],[9]. Ningún estudio consideró población ambulatoria.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Los seis estudios utilizaron montelukast oral versus placebo [3],[4],[6],[7],[8],[9]. Respecto a la dosis utilizada, cuatro estudios utilizaron 4 mg/día [3],[4],[6],[7], un estudio utilizó 8 mg/día [8] y un estudio utilizó dosis de 4 y 8 mg/día [9]. Respecto a la duración de la intervención, dos estudios trataron con montelukast desde el día de ingreso hasta el alta hospitalaria [6],[8], dos estudios trataron por tres meses [3],[7], un estudio trató entre 1 y 4 semanas [4] y un estudio entre 4 y 20 semanas [9].</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Las revisiones sistemáticas reportaron los siguientes desenlaces: mortalidad total, recurrencias de cuadros de sibilancia, días de hospitalización, efectos adversos, requerimiento de ventilación mecánica, período libre de síntomas, frecuencia de recurrencia de sibilancias, niveles serológicos de neurotoxina derivada de eosinófilos, uso de corticoides, score de gravedad clínica, saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria. Respecto al seguimiento, dos estudios lo realizaron por un año [3],[7], un estudio por seis meses [9] y un estudio por 18 meses [4]. En dos estudios no fue reportado el tiempo de seguimiento [6],[8].</p>

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de inhibidores de leucotrienos está basada en seis estudios aleatorizados [3],[4],[6],[7],[8],[9]. Sólo un estudio [9] midió el desenlace de mortalidad (952 pacientes), dos estudios [6],[8], midieron el desenlace de días de hospitalización (136 pacientes), dos estudios [4],[7], midieron efectos adversos (328 pacientes) y tres estudios midieron recurrencia de episodios sibilantes (1160 pacientes). Ningún estudio evaluó los requerimientos de ventilación mecánica.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- Los inhibidores de leucotrienos podrían no disminuir la mortalidad en pacientes con bronquiolitis, pero la certeza de la evidencia es baja.
- No está claro si los inhibidores de leucotrienos disminuyen los días de hospitalización en pacientes con bronquiolitis, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- Los inhibidores de leucotrienos podrían disminuir las recurrencias de cuadros sibilantes en pacientes con bronquiolitis, pero la certeza de la evidencia es baja.
- Los inhibidores de leucotrienos aumentan los efectos adversos en pacientes con bronquiolitis, aunque la magnitud de este aumento es incierta. La certeza de la evidencia es moderada.
- No se encontraron estudios que evaluaran el efecto de inhibidores de leucotrienos en el uso de ventilación mecánica.

Inhibidores de leucotrienos para bronquiolitis				
Pacientes	Niños con bronquiolitis			
Intervención	Inhibidores de leucotrienos			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN Inhibidores de leucotrienos	CON Inhibidores de leucotrienos		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad	0** por 1000	1 por 1000	RR 2,51 (0,12 a 52,16)	⊕⊕○○ ¹ Baja
	Diferencia: 1 paciente más por 1000 (Margen de error: 0 a 16 más)			
Días de hospitalización	4 días***	3,05 días	--	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja
	Diferencia (DM): 0,95 días menos (3,08 menos a 1,19 más)			
Recurrencia de cuadros sibilantes	349 por 1000	272 por 1000	RR 0,78 (0,55 a 1,11)	⊕⊕○○ ¹ Baja
	Diferencia: 77 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 157 menos a 38 más)			
Efectos Adversos	Un 6,7% de los pacientes que recibieron la intervención desarrolló efectos adversos, comparado con ninguno en el grupo control.		RR 9,3 (1,24 a 69,81)	⊕⊕⊕○ ^{1,3,4} Moderada
Necesidad de ventilador mecánico	Ningún estudio reportó este desenlace.		---	--

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 DM: diferencia media.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos **SIN inhibidores de leucotrienos** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON inhibidores de leucotrienos** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
 ** No se registraron muertes en el grupo control de los estudios. Se calculó el estimador de riesgo utilizando un valor de 0,1 eventos en el grupo control (no es posible realizarlo con un valor de 0).
 *** Promedio aproximado en el grupo control de los estudios

¹ Se disminuyó en dos niveles la certeza de la evidencia debido a imprecisión por intervalo de confianza muy amplio, que incluye la posibilidad de no efecto, e incluso de mayor daño.
² Se disminuyó en un nivel la certeza de la evidencia debido a inconsistencia porque un estudio mostró aumento de días de hospitalización y el otro, disminución.
³ Se disminuyó en un nivel la certeza de la evidencia debido a riesgo de sesgo moderado de los estudios primarios.
⁴ Se aumentó en un nivel la certeza de la evidencia por la gran magnitud del efecto.

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*



Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.



Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.



Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.



Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- La evidencia presentada en este resumen aplica a pacientes con bronquiolitis, diagnosticada en el contexto de un cuadro iniciado con síntomas respiratorios altos (tos y/o rinorrea) seguido de signos de dificultad respiratoria (retracción costal y/o taquipnea) y ruidos respiratorios agregados (sibilancias, estertores audibles, crepitaciones y/o roncus). Respecto a la etiología, incluye cualquier tipo de virus, con preponderancia del virus respiratorio sincicial.
- No aplica a un grupo etario mayor de 24 meses.
- Ninguno de los estudios incluyó pacientes en el contexto ambulatorio. Sin embargo, es razonable extrapolar la información presentada en este resumen a este contexto.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Se decidió escoger los desenlaces de mortalidad, días de hospitalización, recurrencia de sibilancias, eventos adversos y uso de ventilación mecánica ya que son los desenlaces críticos para la toma de decisión sobre el uso de inhibidores de leucotrienos en bronquiolitis. Esta selección se basa en la opinión de los autores del resumen, pero en general coincide con los desenlaces mencionados por las revisiones sistemáticas.
- Consideramos importante el desenlace de uso de ventilación mecánica, que a pesar de estar dentro de los objetivos de las revisiones sistemáticas, no fue reportado por los estudios primarios.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- No es posible realizar un adecuado balance porque la certeza de la evidencia sobre los beneficios es baja o muy baja.
- Si efectivamente existiera un efecto, este sería sobre la disminución de la recurrencia de sibilancias, y debería sopesarse en comparación con efectos adversos leves.
- Con respecto a los efectos adversos, los estudios reportaron que los inhibidores de leucotrienos en general fueron bien tolerados y que los eventos adversos reportados fueron considerados leves. Se incluyen dentro de los más frecuentes dolor abdominal, vómitos, diarrea, insomnio y rash. Ninguno de ellos provocó la discontinuación del tratamiento [7],[8],[9].
- Sólo un estudio reportó muertes. Según los investigadores, ninguna de las dos muertes fue atribuida directamente al uso de inhibidores de leucotrienos [9].

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Considerando que por un lado existe incertidumbre, y que se trata de una intervención en que el balance entre beneficios y riesgos no es claro, la mayoría de los pacientes y tratantes debiera inclinarse en contra de su utilización.

-
- Sin embargo, es esperable que exista variabilidad en la decisión, en especial en escenarios sin limitaciones de recursos. Aquellos pacientes o tratantes que pongan mayor valor en un beneficio incierto podrían inclinarse a favor de su uso, y aquellos que den mayor valor a la certeza de la evidencia, los efectos adversos o los costos, probablemente en contra.
 - Cabe destacar que al ser un medicamento que se presenta en comprimidos, posee ventajas en adherencia en comparación a los inhaladores y la aerocámara, lo que podría inclinar la decisión en algunos casos.

Consideraciones de recursos

- No es posible realizar un adecuado balance entre beneficios y costos debido a la incertidumbre existente.
- El costo por dosis de inhibidores de leucotrienos es mayor que el de las terapias inhalatorias más utilizadas. A pesar de esto, su uso por un período de tiempo acotado como en el caso de los estudios presentados podría prevenir gastos en tratamiento de recurrencias.
- En escenarios con recursos limitados es improbable que se trate de una intervención costo efectiva.
- Es razonable realizar una evaluación económica formal en los escenarios en que se esté planteando su uso.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

- El presente resumen es concordante con lo presentado en las dos revisiones sistemáticas identificadas en relación a los desenlaces mortalidad, días de hospitalización y efectos adversos [1],[2].
- Nuestro resumen plantea que podría haber una disminución en la "recurrencia de sibilancias", ya que se interpreta el intervalo de confianza como uno de los elementos que disminuye la certeza de la evidencia (de acuerdo a la metodología GRADE) y no de manera dicotómica sólo basándose en la significancia estadística. Esto difiere parcialmente de las revisiones identificadas, en las cuáles se indica que podría no reducir la recurrencia de sibilancias [2] o que montelukast no reduce la recurrencia de sibilancias en comparación con placebo [1].
- En la guía de la Academia Americana de Pediatría sobre diagnóstico, manejo y prevención de bronquiolitis no se menciona a los antileucotrienos dentro de los posibles tratamientos para bronquiolitis [15].

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que futura investigación cambie las conclusiones de este resumen es alta debido a la incertidumbre existente.
 - No identificamos estudios en curso en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud ni estudios publicados no incluidos en ninguna de las revisiones sistemáticas identificadas.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Inhibidores de leucotrienos para la bronquiolitis](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Liu F, Ouyang J, Sharma AN, Liu S, Yang B, Xiong W, et al. Leukotriene inhibitors for bronchiolitis in infants and young children. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;3(3):CD010636 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Peng WS, Chen X, Yang XY, Liu EM. Systematic review of montelukast's efficacy for preventing post-bronchiolitis wheezing. Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2013;25(2):143-50 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Kim CK, Choi J, Kim HB, Callaway Z, Shin BM, Kim JT, et al. A randomized intervention of montelukast for post-bronchiolitis: effect on eosinophil degranulation. J Pediatr. 2010 May;156(5):749-54 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. BAI Jun, XU Pei-ru. Montelukast in the Treatment of Bronchiolitis, A Multi-center, Randomized, hree-blind, Placebo-controlled Trial. 中国循证医学杂志 (Chinese Journal of Evidence-Based Medicine). 2010;09(2010):1011-1015 | [CrossRef](#) |

5. Kim, H, Choi, J, Callaway, Z, Shin, B, Kim, J, Fujisawa, T. A randomized intervention of montelukast for postbronchiolitis: effect on eosinophil degranulation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125:AB65 | [Link](#) |
6. Zedan M, Gamil N, El-Assmy M, Fayez E, Nasef N, Fouda A, et al. Montelukast as an episodic modifier for acute viral bronchiolitis: a randomized trial. *Allergy Asthma Proc*. 2010 Mar-Apr;31(2):147-53 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Proesmans M, Sauer K, Govaere E, Raes M, De Bilderling G, De Boeck K. Montelukast does not prevent reactive airway disease in young children hospitalized for RSV bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2009 Nov;98(11):1830-4 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Amirav I, Luder AS, Kruger N, Borovitch YI, Babai, Miron D. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of montelukast for acute bronchiolitis. *Pediatrics*. 2009;123:604 | [Link](#) |
9. 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 Oct 15;178(8):854-60 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. 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 Dec;122(6):e1249-55 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. Knorr B, Marchal JL, Malice MP, Bisgaard H, Reiss T. Post hoc analysis of the effect of montelukast in treating post RSV bronchiolitic respiratory symptoms in children [Abstract]. *European respiratory journal*. 2007;30(51):461 [E2715]. | [Link](#) |
12. Amirav I, Kruger N, Borovitch Y, Babai I, Miron D, Zuker M, et al. Double blind placebo controlled randomized trial of montelukast in acute RSV bronchiolitis [Abstract]. *European respiratory journal*. 2007;30(51):499s [E3009]. | [Link](#) |
13. Knorr, B, Massaad, R, Lu, S, Newcomb, K, Bisgaard, H, Reiss, T. Safety of montelukast in children with post RSV bronchiolitic respiratory symptoms. *European respiratory journal*. 2007;30(51):461S [E2717]. | [Link](#) |
14. Bisgaard, H, Malice, M, Marchal, J, Reiss, T, Knorr, B. Randomized, placebo-controlled study of montelukast for treatment of post-RSV-bronchiolitic respiratory symptoms in children. *Allergy*. 2007;62:127 | [Link](#) |
15. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al (2014). Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*, 134(5), e1474-e1502 | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-Non Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.