

CARTA AL EDITOR

Dra. Marcela Linares P.
 Editora Revista Neumología-Pediátrica
 Presente:

Estimada Dra.: en relación con el artículo Actualización en Bronquiolitis Aguda aparecido en la revista que Ud. dirige en el vol. 16 N°2, pag. 69 a 74 del año 2021, quisiera, si se me permite, hacer algunos comentarios.

En primer término, no puedo estar más de acuerdo con el autor acerca de que es un concepto controversial, tan controversial que hay más de veinte acepciones para el término, incluyendo lactantes menores con cuadros similares a un distrés (1) hasta preescolares con el diagnóstico de bronquiolitis por mycoplasma (2). El concepto de la enfermedad es diferente en Estados Unidos y en Europa, donde muchos autores limitan la edad a un año, incluso hay propuestas de limitarlo a los 6 meses, como la de M. Korppi que propone que las sibilancias inducidas por virus después de esa edad son una entidad diferente (3). En Europa ponen el acento en que se trata de un cuadro caracterizado por taquipnea, retracciones, dificultad respiratoria y crepitaciones difusas, en un lactante menor de un año y secundariamente se menciona que puede haber sibilancias. Radiológicamente se acepta que hay hiperinsuflación, infiltrados peribronquiales hilio fúgales y atelectasia en algunos casos. La presencia de condensación cambia el diagnóstico a neumonía.

En los últimos años se ha abandonado el concepto de que se trata de una entidad resultante de la primo infección por Virus Sincial (VRS) y se habla de bronquiolitis por otros virus, en especial por Rinovirus (RV), el que a partir del año desplaza al VRS como el agente causal más frecuente y pareciera estar mucho más relacionado con el asma atópico. También se la define como el primer episodio de sibilancias en un lactante menor de un año y sin factores de riesgo, el no considerar estos dos aspectos lleva a diagnóstico erróneo en más de la mitad de los casos (4).

Los mecanismos patogénicos, la genética, la epigenética, el microbioma, la metabólica y transcriptómica han demostrado que la bronquiolitis no es homogénea (5). La transcriptómica ha permitido identificar que existen inmunofenotipos heterogéneos de la enfermedad (6). En la bronquiolitis severa el perfil de transcriptoma es diferente para el VRS y el RV. La heterogeneidad de la bronquiolitis se da incluso en los endotipos encontrados para un mismo agente. De hecho, para el VRS se han descrito en base al microbioma y los niveles

de interferón cuatro endotipos con diferente riesgo de desarrollar asma (7) y algo similar se ha descrito para el RV (8). La metabólica encontrada en el VRS y RV son distintas (9,10) lo que implica diferentes mecanismos patogénicos. También la metabólica ha permitido identificar un grupo de metabolitos que pueden predecir con una sensibilidad y especificidad mayor a 80% la necesidad de ventilación mecánica y que se asocian a un microbioma con predominio de neumococo (11). La bronquiolitis severa puede ser considerada una entidad aparte basada en el patrón de células dendríticas que se encuentran en la vía aérea, en el que la abundancia de estas células se asocia a una respuesta inflamatoria robusta (12). En los lactantes con bronquiolitis grave, la infección por VRS y RV tienen una composición y función distintas del microbioma de la nasofaringe, así como perfiles de respuesta en la inmunidad innata del huésped (13), confirmando que los mecanismos pato-biológicos son diferentes al menos entre los dos agentes causales más importantes.

Nuevos estudios han definido fenotipos usando un análisis de clase latente. Una cohorte multicéntrica de 2.207 niños estadounidenses con bronquiolitis grave que demostró cuatro perfiles clínicos distintos [14]. Perfil A se caracterizó por antecedentes de sibilancias y eczema, sibilancias en la presentación en urgencia e infección por rinovirus. El perfil B incluyó niños con sibilancias en la presentación en urgencia, pero, a diferencia del perfil A, la mayoría no tenía antecedentes de sibilancias o eczema; este perfil tenía la mayor probabilidad de infección por RSV. El perfil C fue el grupo más gravemente enfermo, con estancia hospitalaria más prolongada y retracciones de moderadas a graves. El perfil D tenía la enfermedad menos grave, incluidos los niños sin sibilancias con una estancia más corta. Otros estudios coinciden en describir fenotipos de bronquiolitis separándola en leve, predominio de sibilancias e hipoxémica (15), donde el grupo con predominio de sibilancias tuvo un perfil de citoquinas Th2 y un mayor número de consultas posterior por enfermedad. El diferenciar fenotipos de bronquiolitis constituye una oportunidad única de manejar tempranamente a aquellos pacientes propensos al asma, en un concepto establecido por Reynolds hace más de 50 años (16).

La fenotipificación también es útil para identificar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse con intervenciones farmacológicas, uso de β 2 adrenérgicos y corticoides, como lo sugiere una publicación reciente (17). Estos

autores señalan que la recomendación de la Academia Americana de Pediatría del 2014, que cambia la del 2006 de hacer una prueba broncodilatadora, ha dejado a los clínicos sin opciones terapéuticas que pueden ser recomendables en algunos fenotipos de bronquiolitis. En este sentido, es importante recordar los buenos resultados de la experiencia en nuestro país de la hospitalización abreviada, en la que los pacientes hipoxémicos son internados y el resto manejados con dosis repetidas de B2 adrenérgicos en Inhalador de dosis medida (MDI) con espaciador y corticoides, en los casos más severos. Se puede decir que este enfoque identifica a los pacientes respondedores a broncodilatador β 2.

Basados en los datos clínicos y virológico se podrán identificar los fenotipos y definir los endotipos relacionando los datos clínicos con los moleculares. Entonces, el síndrome que hemos llamado bronquiolitis durante 80 años puede evolucionar hacia un grupo discreto de endotipos de enfermedad con pruebas de diagnóstico específicas, herramientas de pronóstico más finas y terapias personalizadas ■

Dr. Ramiro González Vera
 Jefe de Respiratorio Pediátrico
 Clínica las Condes

REFERENCIAS

- Ghazaly MMH, Abu Faddan NH, Raafat DM, Mohammed NA, Nadel S. Acute viral bronchiolitis as a cause of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr*. 2021 Apr;180(4):1229-1234. doi: 10.1007/s00431-020-03852-9. Epub 2020 Nov 7. PMID: 33161501
- Zhao C, Liu J, Yang H, Xiang L, Zhao S. Mycoplasma pneumoniae-Associated Bronchiolitis Obliterans Following Acute Bronchiolitis. *Sci Rep*. 2017 Aug 16;7(1):8478. doi: 10.1038/s41598-017-08861-7
- Korppi M. Virus-induced wheezing in infants aged 12-24 months and bronchiolitis in infants under six months are different clinical entities *Acta Paediatrica* 2015 doi: 10.1111/apa.13107
- Megalaa R, Perez G, Kilaikode-Cheruvettara S, Kotwal N, Rodríguez-Martínez C, Nino G. Clinical definition of respiratory viral infections in young children and potential bronchiolitis misclassification *J Investig Med*. 2018 Jan;66(1):46-51. doi: 10.1136/jim-2017-000491. Epub 2017 Sep 24.
- Hasegawa K, Dumas O, Hartert T, Camargo C. Advancing our understanding of infant bronchiolitis through phenotyping and endotyping: Clinical and molecular approaches *Expert Rev Respir Med*. 2016 August; 10(8): 891-899. doi: 10.1080/17476348.2016.1190647.
- Jones AC, Anderson D, Galbraith S, Fantino E, Gutierrez Cardenas D, Read JF Personalized Transcriptomics Reveals Heterogeneous Immunophenotypes in Children with Viral Bronchiolitis et al *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jun

- 15;199(12):1537-1549. doi: 10.1164/rccm.201804-0715OC. MID:30562046
7. Raita Y, Pérez-Losada, Freishtat RJ, Harmon B, Mansbach JM, Piedra PA, et al. Integrated omics endotyping of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis and risk of childhood asthma Epub 2020 Nov 13. *Nat Commun.* 2021 Jun 14;12(1):3601. doi: 10.1038/s41467-021-23859-6.
 8. Raita Y, Camargo Jr CA, Yury Bochkov A, Celedón JC, Gern JE, Mansbach JM et al. Integrated-omics endotyping of infants with rhinovirus bronchiolitis and risk of childhood asthma *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Jun;147(6):2108-2117. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.002.
 9. Stewart CJ, Mansbach JM, Piedra PA, Toivonen L, Camargo CA, Hasegawa K Association of respiratory viruses with serum metabolome in infants with severe bronchiolitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019 Dec;30(8):848-851. doi: 10.1111/pai.13101. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31231861
 10. Stewart C J., Hasegawa K., Wong MC., Ajami N J. Petrosino J F., Piedra PA., et al. Respiratory Syncytial Virus and Rhinovirus Bronchiolitis Are Associated with Distinct Metabolic Pathways *The Journal of Infectious Diseases*® 2018;217:1160-9.
 11. Stewart CJ, Mansbach JM, Wong MC, Ajami NJ, Petrosino JF, Camargo CA Jr, et al. Associations of Nasopharyngeal Metabolome and Microbiome with Severity among Infants with Bronchiolitis. A Multiomic Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Oct 1;196(7):882-891. doi: 10.1164/rccm.201701-0071OC. PMID: 28530140
 12. Kerrin A, Fitch P, Errington C, Kerr D, Waxman L, Riding K, McCormack J, et al. Differential lower airway dendritic cell patterns may reveal distinct endotypes of RSV bronchiolitis. *Thorax.* 2017 Jul;72(7):620-627. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207358. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27531529
 13. Fujiogi M, Camargo CA Jr, Bernot JP, Freishtat RJ, Harmon B, Mansbach JM, et al. In infants with severe bronchiolitis: dual-transcriptomic profiling of nasopharyngeal microbiome and host response. *Pediatr Res.* 2020 Aug;88(2):144-146. doi: 10.1038/s41390-019-0742-8. Epub 2020 Jan 6. PMID: 3190536789/fped.2020.00121. eCollection 2020. PMID: 32300576.-
 14. Dumas O, Mansbach J, Jartti T, Hasegawa K, Sullivan A F, Piedra PA, et al. A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children. *Thorax.* 2016 Aug;71(8):712-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208535. Epub 2016 Jun 23.
 15. Arroyo M, Salka K, Pérez GF, Rodríguez-Martínez CE, Castro-Rodríguez JA, Gutiérrez MJ, et al. Phenotypic Sub-setting of the First Episode of Severe Viral Respiratory Infection Based on Clinical Assessment and Underlying Airway Disease: A Pilot Study. *Front Pediatr.* 2020 Apr 2; 8:121. doi: 10.3389/fped.2020.00121. eCollection 2020. PMID: 32300576 10.33
 16. Reynolds EO, Cook CD. The treatment of bronchiolitis. *J Pediatr.* 1963; 63:1205-7
 17. Rodríguez-Martínez C E, Castro-Rodríguez J A, Nino G, Midulla F. The impact of viral bronchiolitis phenotyping: Is it time to consider phenotype-specific responses to individualize pharmacological management? *Paediatr Respir Rev.* 2020 Apr; 34:53-58. doi:10.1016/j.prv.2019.04.003. Epub 2019 Apr 12.