



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estudio de la función cardíaca en pacientes con bronquiolitis y su relación a una peor evolución clínica

Maria Lucia Rossi

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Memoria de tesis doctoral presentada por María Lucia Rossi para optar por el grado de
doctora de la Universidad de Barcelona

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN CARDÍACA EN PACIENTES CON BRONQUIOLITIS Y SU RELACIÓN A UNA PEOR EVOLUCIÓN CLÍNICA.

El presente trabajo se ha realizado bajo la dirección del Dr. Joan Sánchez de Toledo del
servicio de Cardiología Pediátrica y la Dra. Iolanda Jordan de la Unidad de Cuidados
Intensivos Pediátricos del Hospital Sant Joan de Déu.

Programa de Doctorado en Medicina e Investigación traslacional

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona

Marzo 2024



Sant Joan de Déu
Barcelona · Hospital

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Joan Sánchez de Toledo, por ser el inicio de todo, el motivador, el profesor, y el jefe que desde el primer día se aseguró de mi bienestar como profesional y como persona, por saber cuándo acompañar y cuando también dejar volar.

A la Dra. Iolanda Jordan, quien prestó su tiempo, paciencia y conocimiento para guiarme en este proyecto en cada momento.

A los Dres. Sergi César, Maria Clara Escobar, Juan Carretero y Marta Camprubí, por potenciar mi capacidad, responder a mis infinitas dudas y, sobre todo, por enseñarme que en la vida siendo generosos crecemos todos.

A las Dras. Paula Randanne y Stephanie Hadley, mis compañeras en las horas de trabajo duro y en los logros de este proyecto.

Al servicio de Cardiología del Hospital Sant Joan de Déu, los Dres. Fredy Prada, Esther Aurenanz, Alex Pérez, Joaquim Bartrons, Georgia Sarquella, Carin Walter, Laura Carrara, a Patricia Garcia, Eli Cistere, Marta Palau, Victori Fiol y Emma Grau, por ser mi hogar, el lugar donde aprendí y fui inmensamente feliz durante cinco años.

A la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Pediatría General del Hospital Sant Joan de Déu, por brindarme el espacio para trabajar en este proyecto, especialmente al servicio de Enfermería que me asistió en todo momento.

A mi familia, por darme las herramientas para llegar a cumplir mis sueños, quienes en la distancia supieron priorizar mi felicidad, acompañando, sosteniendo y alegrándose en cada paso hacia la meta.

A mi compañero, Gian, por entender el esfuerzo en este proyecto, por alegrarse en cada uno de mis logros y por decidir acompañarme en la vida, donde quiera que el destino nos lleve.

A Elena, quien con poquitos meses de vida nos enseñó a priorizar lo importante y que el amor puede ser infinito.

A Dios, solo puedo decir Gracias por este gran regalo.

ÍNDICE

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| Abreviaturas | 19 |
| Artículos de la tesis | 23 |
| Resumen | 27 |
| Introducción | 35 |
| 1. Generalidades | 37 |
| 1.1 Etiología | 37 |
| 1.2 Epidemiología | 38 |
| 1.3 Patogénesis | 39 |
| 1.4 Cuadro clínico y factores de riesgo | 40 |
| 1.5 Diagnóstico | 41 |
| 1.5.1 Radiografía de tórax | 42 |
| 1.5.2 Pruebas analíticas | 42 |
| 1.5.3 Ecografía pulmonar | 44 |
| 1.6 Tratamiento | 44 |
| 2. Manifestaciones cardíacas en la bronquiolitis | 47 |
| 2.1 Alteraciones del ritmo | 47 |
| 2.2 Disfunción miocárdica | 48 |
| 2.3 Hipertensión pulmonar | 49 |
| 3. Estudio de la función miocárdica | 51 |
| 3.1 Ecocardiografía | 51 |
| 3.1.1 Análisis morfológico | 51 |
| 3.1.2 Análisis de la función sistólica | 52 |
| 3.1.3 Análisis de la función diastólica | 55 |
| 3.1.4 Análisis de la presión pulmonar | 56 |
| 3.1.5 Uso de la ecocardiografía en enfermedades sistémicas | 59 |
| 3.2 Biomarcadores | 61 |
| Justificación | 65 |

| | |
|--------------|-----|
| Hipótesis | 69 |
| Objetivos | 73 |
| Resultados | 77 |
| Discusión | 109 |
| Conclusión | 121 |
| Bibliografía | 125 |

INDICE DE FIGURAS

| | |
|------------|----|
| Figura 1. | 38 |
| Figura 2. | 40 |
| Figura 3. | 41 |
| Figura 4. | 46 |
| Figura 5. | 47 |
| Figura 6. | 50 |
| Figura 7. | 53 |
| Figura 8. | 53 |
| Figura 9. | 54 |
| Figura 10. | 55 |
| Figura 11. | 57 |
| Figura 12. | 58 |
| Figura 13. | 60 |

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

| | |
|-----------|---|
| 2D | Dos dimensiones |
| AD | Aurícula derecha |
| AP | Arteria pulmonar |
| BNP | Péptido natriurético cerebral (sigla en inglés) |
| BROSJOD | Score de Bronquiolitis del hospital Sant Joan de Déu |
| FAC | Cambio en la fracción de acortamiento (sigla en inglés) |
| FC | Frecuencia cardíaca |
| FE | Fracción de eyección |
| GN | Gafas nasales |
| GNAF | Gafas nasales de alto flujo |
| HTP | Hipertensión pulmonar |
| IE | Índice de excentricidad |
| IT | Insuficiencia tricúspidea |
| MAPSE | Excursión sistólica del anillo mitral (sigla en inglés) |
| NT proBNP | Propéptido natriurético cerebral N-terminal (sigla en inglés) |
| PCR | Proteína C reactiva |
| PW | Doppler pulsado (sigla en inglés) |
| ROS | Especies reactivas de oxígeno (sigla en inglés) |
| TA | Tiempo de aceleración |

| | |
|-------|--|
| TAPSE | Excursión sistólica del anillo tricuspídeo (sigla en inglés) |
| TDI | <i>Tissue Doppler imaging</i> |
| TE | Tiempo de eyección |
| TRIV | Tiempo de relajación isovolumétrica |
| UCIP | Unidad de cuidados intensivos pediátricos |
| VD | Ventrículo derecho |
| VI | Ventrículo izquierdo |
| VM | Ventilación mecánica |
| VNI | Ventilación no invasiva |
| VRS | Virus respiratorio sincitial |

ARTÍCULOS DE LA TESIS

ARTÍCULOS DE LA TESIS

Tesis en formato de compendio de publicaciones

La tesis consta de 4 objetivos y 2 artículos.

Primer artículo:

M.L. Rossi, S.M. Hadley, P.C. Randanne, M.C. Escobar-Diaz, M. Camprubí Camprubí, I. Jordan, J. Sánchez-de-Toledo.

Cardiac function in bronchiolitis: Not only a right ventricle matter.

Pediatric Pulmonology. 2023;58(1):288-296

<http://doi:10.1002/ppul.26199>

Factor de impacto: 4.090

Cuartil: Q1

Segundo artículo:

M.L. Rossi, M.C. Escobar-Diaz, S.M. Hadley, P.C. Randanne, J. Sánchez-de-Toledo, I. Jordan.

Echocardiographic markers of mild pulmonary hypertension are not correlated with worse respiratory outcomes in infants with bronchiolitis.

Pediatric Cardiology. 2023;44(1):237-244.

<http://doi:10.1007/s00246-022-03043-3>

Factor de impacto: 1.838

Cuartil: Q2

RESUMEN

RESUMEN

ESTUDIO DE LA FUNCIÓN CARDÍACA EN PACIENTES CON BRONQUIOLITIS Y SU RELACIÓN A UNA PEOR EVOLUCIÓN CLÍNICA.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis es la infección del tracto respiratorio inferior más común en niños menores de dos años. El cuadro clínico puede variar desde síntomas leves, de manejo domiciliario, hasta casos graves de insuficiencia respiratoria aguda que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos pediátricos, representando la principal causa de ingresos hospitalarios en niños menores de un año.

Las manifestaciones extrapulmonares han sido estudiadas en el pasado. Algunos autores sugieren la presencia de disfunción del ventrículo derecho (VD) posiblemente secundaria a hipertensión pulmonar (HP), y lo consideran como un factor crucial en la fisiopatología de la bronquiolitis grave. Sin embargo, se dispone de escasos datos sobre la función cardíaca izquierda.

HIPÓTESIS

Los niños con bronquiolitis moderada-grave presentan compromiso miocárdico global, afectando al ventrículo derecho e izquierdo. El compromiso miocárdico en pacientes con bronquiolitis provoca un peor cuadro clínico.

La presencia de hipertensión pulmonar puede evaluarse indirectamente mediante métodos ecográficos y se asocia con un peor cuadro clínico.

OBJETIVOS

Evaluar la función cardíaca en pacientes con bronquiolitis mediante ecocardiografía y biomarcadores y analizar si existe correlación entre la disfunción cardíaca y un peor cuadro clínico.

Evaluar la HP en pacientes con bronquiolitis y analizar su correlación con los resultados clínicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio de cohorte prospectivo incluyó lactantes menores de 12 meses hospitalizados con diagnóstico de bronquiolitis. La gravedad se estableció en función de la necesidad de asistencia respiratoria con presión positiva (ARPP).

Dentro de las primeras 48 horas de ingreso se realizó un ecocardiograma y se obtuvieron niveles plasmáticos de NT-proBNP en aquellos niños que requirieron extracciones de sangre.

Para el estudio de la presión pulmonar se analizó la relación entre tiempo de aceleración/tiempo de eyección del VD, el tiempo de relajación isovolumétrica del VD, y el índice de excentricidad. Estadística: análisis bivariante, diferencias significativas $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 181 pacientes (edad media 2 meses). El 89% fueron positivos al virus respiratorio sincitial. 72 requirieron ARPP.

Al comparar con controles, los pacientes con ARPP mostraron peor función sistólica del VD medida por TAPSE (13 vs. 11 mm, $p = < 0,001$), así como indicadores de disfunción diastólica del VD: ondas E y A trans tricúspideas (70 vs. 58 cm/seg $p = 0,004$ y 65 vs. 59 cm/seg, $p = 0,04$, respectivamente) y onda TDI e' (11,1 vs. 9,5 cm/seg $p = 0,03$). Al analizar el ventrículo izquierdo, este grupo de pacientes presentó parámetros de peor función diastólica, ondas trans mitral E y onda TDI a' (83 vs. 77 cm/seg $p = 0,02$ y 10,7 vs. 8,2 cm/seg, $p = 0,005$, respectivamente). No hubo diferencias entre controles y los casos leves.

Los pacientes con ARPP presentaron valores más elevados de NT-proBNP que los casos leves (1615 [763-3716]pg/ml vs. 510 [243-1269]pg/ml, $p = 0,007$). Un valor de NT-ProBNP

al ingreso superior a 3582 pg/ml predice una necesidad más prolongada de ARPP en pacientes menores de 2 meses.

La HP se estudió en 169 niños. 22(13%) casos tenían al menos dos parámetros de PAP alterados. Al comparar con los pacientes con presión pulmonar normal, no hubo diferencias en los valores de NT-proBNP, TAPSE, necesidad de ARPP o duración de la estancia hospitalaria ($p=0,98$, $p=0,07$, $p=0,94$ y $p=0,64$, respectivamente).

CONCLUSIONES

Además de la disfunción sistólica esperada del VD, los pacientes con bronquiolitis grave tienen parámetros de peor función diastólica global posiblemente secundaria a la afectación miocárdica intrínseca. En nuestra cohorte, la presencia de hallazgos ecocardiográficos de HP no se asoció con peores resultados clínicos. Los pacientes con bronquiolitis grave cursaron con valores más elevados de NT-proBNP, pero curiosamente, no hubo una asociación clara con HP. El valor de NT-ProBNP al ingreso demuestra un fuerte poder discriminatorio para predecir peores resultados.

ABSTRACT

STUDY OF CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS WITH BRONCHIOLITIS AND ITS RELATIONSHIP TO A WORSE CLINICAL PROGRESS.

INTRODUCTION

Bronchiolitis is the most common lower respiratory tract infection in children under two years old. Extrapulmonary manifestations have been studied in the past, and some have suggested the presence of right ventricle (RV) dysfunction possibly secondary to pulmonary hypertension (PH).

HYPOTESIS

Children with moderate-severe bronchiolitis present global myocardial involvement, possibly related to PH, and is associated to a worse clinical picture.

OBJECTIVES

To assess cardiac function and PH in patients with bronchiolitis and to analyze whether a correlation between cardiac dysfunction and adverse clinical outcomes exists.

METHODS

This prospective cohort study included infants less than 12 months hospitalized with bronchiolitis. Severity was established based on the need for positive pressure respiratory support (PPRS).

Within the first 48 hours of admission an echocardiography was performed and NT-proBNP plasma levels were obtained.

RESULTS

One hundred eighty-one patients were included, 72 required PPRS.

Compared to controls, PPRS patients showed RV systolic worse function (TAPSE: 13 vs. 11 mm, $p < 0.001$) and indicators of RV diastolic dysfunction: tricuspid E and A waves (70 vs. 58 cm/seg $p=0.004$ and 65 vs. 59 cm/seg, $p=0.04$, respectively) and TDI e' wave (11.1 vs. 9.5 cm/seg $p=0.03$). Parameters of worse left ventricle diastolic function were found, mitral E and TDI a' waves (83 vs. 77 cm/seg $p=0.02$ and 10.7 vs. 8.2 cm/seg, $p=0.005$, respectively).

PPRS patients had higher NT-proBNP values than milder cases, (1615 vs. 510 pg/ml, $p=0.007$). An NT-ProBNP greater than 3582 pg/ml predicts the need for longer necessity of PPRS in patients younger than 2 months.

PH was studied in 169 children. 13% cases had at least two altered parameters of PH and no differences were found in NT-proBNP values, TAPSE, need for PPRS or hospital length of stay compared to normal pulmonary artery pressure group ($p=0.98$, $p=0.07$, $p=0.94$ and $p=0.64$, respectively).

CONCLUSIONS

In addition to the expected RV systolic dysfunction, patients with severe bronchiolitis have parameters of global diastolic worse function possibly secondary to intrinsic myocardial involvement. In our cohort, the presence of echocardiographic findings of PH were not associated with worse clinical outcomes. NT-ProBNP values at admission had strong discriminatory power to predict worse outcomes.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1. Generalidades

La bronquiolitis es una infección viral del tracto respiratorio inferior que afecta a niños menores de dos años, siendo los menores de seis meses especialmente susceptibles a cuadros graves. La bronquiolitis tiene una mayor incidencia al final del otoño e invierno y es la principal causa de ingresos hospitalarios en menores de un año (1).

La enfermedad se desencadena por la inflamación aguda, edema y necrosis de las células epiteliales que recubren la vía aérea pequeña, aumentando la producción de mucosidad y favoreciendo al broncoespasmo (2). El cuadro clínico puede variar desde síntomas leves, de manejo domiciliario, a casos severos de insuficiencia respiratoria aguda que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) (3).

1.1 Etiología

El virus respiratorio sincitial (VRS) es el principal agente causal de esta enfermedad, representando hasta un 80% de los casos. Se estima que el 50-70% de los niños menores de un año y cerca del 90-100% de los niños menores de dos años han sido infectados por este virus al menos en una ocasión, hasta un 40% de ellos desarrolla una enfermedad pulmonar durante su primera infección y se calcula que hasta el 3% de los niños infectados desarrollarán una enfermedad grave (4-7).

El VRS es un virus ARN, encapsulado y no segmentado que pertenece al género Pneumovirus y a la familia de los Paramyxoviridae. Su genoma codifica para 8 proteínas estructurales y 2 no estructurales, siendo las más importantes la proteína F (fusión) y G (adhesión), fundamentales para la penetración viral en la célula huésped (Figura 1) (4,8-11).

La infección por el VRS se transmite muy fácilmente por vía respiratoria, por contacto directo o a través de gotas de *flugge* que ingresan por las mucosas. En adultos puede ocasionar enfermedades respiratorias altas que perpetúan el contagio pediátrico (12).

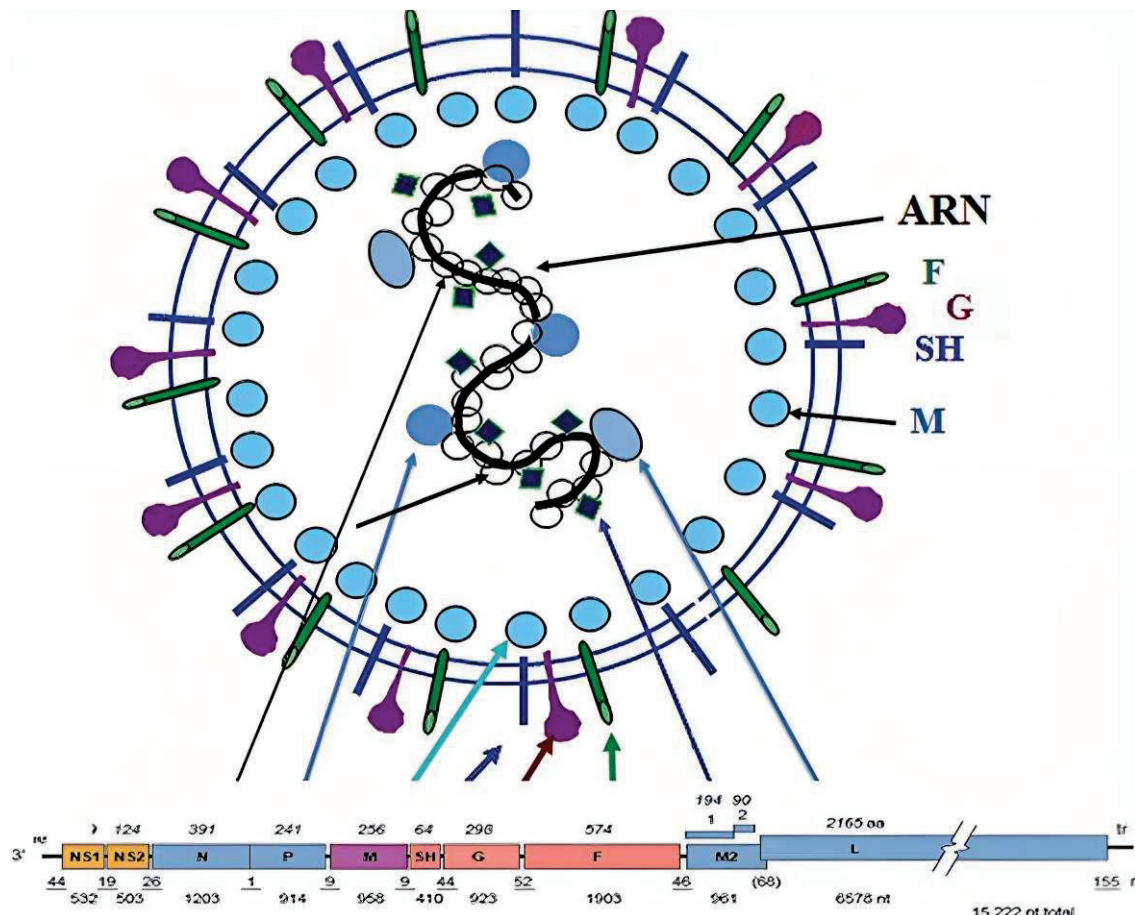


Figura 1. Representación gráfica del VRS que muestra sus componentes y su relación con el genoma.

Figura obtenida de: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482017000400293(9)

Otros virus implicados en la bronquiolitis son el adenovirus, rinovirus humano, influenza y parainfluenza (2,6). La coinfección de dos o más virus es posible y en algunos casos condiciona una peor evolución (13,14).

1.2 Epidemiología

Según la organización mundial de la salud, se calcula que el VRS es responsable de 34 millones de infecciones anuales, hasta un 10% de estas requieren hospitalización, y se estima una mortalidad de 70.000 a 199.000 casos anuales (15).

En España, según datos de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP), el VRS causa unos 100.000 casos nuevos de bronquiolitis cada año en niños menores de 2 años, con un pico de incidencia entre los 2 y 6 meses. Aproximadamente un 3% de estos casos requieren ingreso hospitalario (16).

En Catalunya, la tasa de bronquiolitis por cada 100.000 habitantes ha aumentado considerablemente en los últimos años, con un pico esperado de incidencia a finales del otoño y comienzo del invierno, como se observa en la figura 2 (17). Como aspecto novedoso, la implementación del anticuerpo monoclonal de acción prolongada, nirsevimab, ha provocado una disminución de los ingresos esta temporada de invierno 2023-24 (datos aún no publicados).

1.3 Patogénesis

En la patogenia de la bronquiolitis intervienen múltiples factores: el efecto citopático viral directo y la respuesta inmune del huésped, que interpreta un papel tanto protector como patogénico (18,19).

El cuadro comienza con la colonización viral de la mucosa respiratoria alta tras el contacto directo con secreciones contaminadas y, posteriormente, se disemina a la vía respiratoria baja. Al adherirse a las células, el virus activa la respuesta inmune natural con una rápida implicancia de los interferones I y III seguidos por la inducción de citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento que finalmente activan y atraen células linfoides, granulocitos, células dendríticas y monocitos al sitio de la infección. El efecto combinado del virus y la respuesta inflamatoria conduce a la apoptosis celular, necrosis y la producción exagerada de mucosidad, que desencadenan la oclusión del bronquiolo y la consecuente dificultad respiratoria (8,9,20–22).

La inmadurez del sistema inmune en los primeros meses de vida es un factor que contribuye a la severidad del cuadro y por tanto la edad es un factor de riesgo. La respuesta inflamatoria innata puede ser insuficiente, los linfocitos T y las citoquinas suelen demorar en activarse. Es interesante que, si bien las infecciones por VRS suelen desencadenar cuadros severos en pacientes menores de 6 meses, por lo explicado

anteriormente, los cuadros causados por rinovirus tienden a ser peores en niños algo más mayores y con predisposición atópica, como lo grafica la figura 3 (21).

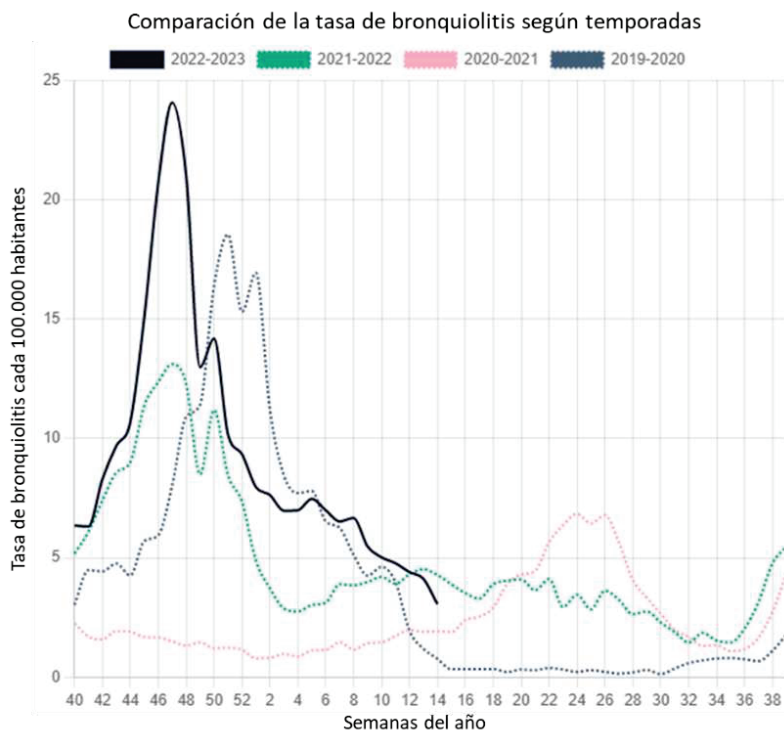


Figura 2. Comparación de la tasa de bronquiolitis según temporadas en Catalunya.

Imagen obtenida de: [https://sivic.salut.gencat.cat/vrs?regio=1\(17\)](https://sivic.salut.gencat.cat/vrs?regio=1(17))

1.4 Cuadro clínico y factores de riesgo

El cuadro clínico comienza con un período de incubación de 4-6 días, seguido de síntomas respiratorios altos comunes como congestión nasal, rinorrea, tos y fiebre. Luego de 3 o 4 días, evoluciona con compromiso respiratorio bajo, caracterizado por la presencia de sibilancias, tos, taquipnea y, en algunos casos, diferentes grados de dificultad respiratoria(1-3,19).

Los cuadros más graves se presentan con cianosis, tiraje intercostal, sibilancias generalizadas a la auscultación y mal estado general. Un marcador temprano de compromiso respiratorio bajo y empeoramiento es la presencia de apneas, más

frecuentemente en prematuros y lactantes menores de 2 meses. Es importante tener en cuenta que el curso de la enfermedad es habitualmente variable y dinámico, pudiendo empeorar rápidamente (19,23,24).

Existen factores de riesgo bien definidos para el desarrollo del cuadro pulmonar, entre ellos: bajo peso al nacer, prematuridad, edad menor a dos meses, sexo masculino, comorbilidades, historia de apneas, tener hermanos mayores, asistencia a guardería, padres tabaquistas, nivel socioeconómico bajo y lactancia materna durante menos de dos meses (25–28). Los niños con mayor probabilidad de presentar un cuadro pulmonar grave son aquellos con antecedente de prematuridad, enfermedades cardíológicas o respiratorias subyacentes, edad menor a dos meses o inmunodeficiencias (2).

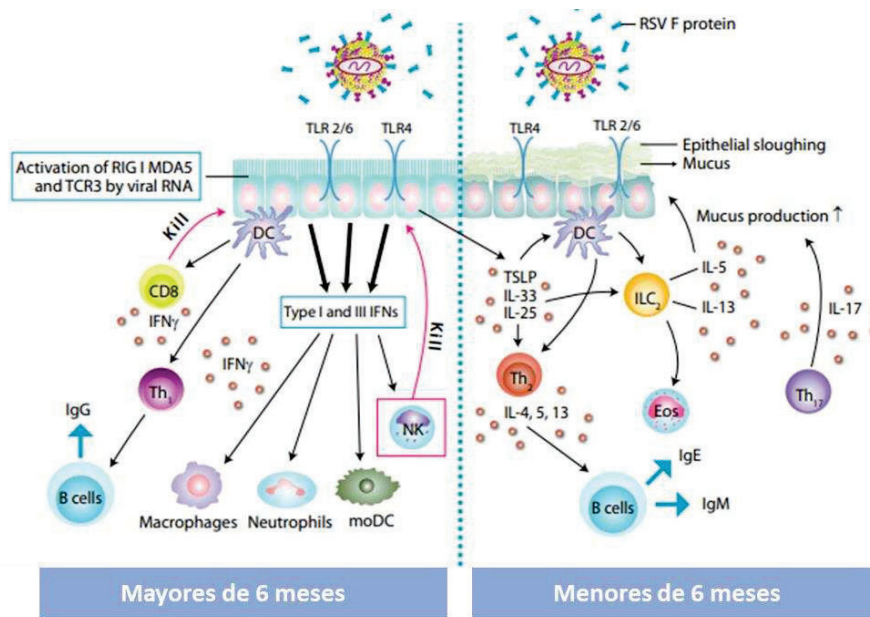


Figura 3. Patogénesis de la infección viral según edades. Imagen obtenida de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587559/>(21)

1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la bronquiolitis es clínico. En general, las pruebas complementarias (radiografía de tórax, analítica sanguínea, determinación de virus respiratorios) que se

pueden realizar solo se justifican en casos graves, para descartar patologías concomitantes y/o complicaciones del cuadro (3,6).

Establecer y predecir la gravedad del cuadro puede ser desafiante, más considerando el carácter evolutivo y variable de esta enfermedad (6,23,24). Existen diferentes escalas que utilizan datos clínicos para aseverar la gravedad del cuadro al momento del examen e intentan optimizar la asistencia clínica, evitando el uso innecesario de pruebas complementarias (29).

La escala de gravedad de Bronquiolitis del hospital Sant Joan de Déu (BROSJOD) es el score habitualmente utilizado en nuestro medio (30). Consiste en una valoración numérica del estado clínico teniendo en cuenta la presencia de sibilancias a la auscultación, tiraje intercostal, la entrada de aire bilateral, la saturación de oxígeno, la frecuencia cardíaca y respiratoria según la edad. Los pacientes se clasifican entonces como “leve” (puntuación de 0 a 5), pacientes ambulatorios generalmente, “moderado” (puntuación de 6 a 10), que habitualmente requieren ingreso en planta, y “grave” (puntuación de 11 a 15) con probable necesidad de ingreso en UCIP. Tabla 1

1.5.1 Radiografía de tórax

Las últimas guías coinciden en evitar el uso rutinario de la radiografía de tórax en el diagnóstico de bronquiolitis y limitarlo a los casos graves de insuficiencia respiratoria donde se sospechen complicaciones como neumotórax o infecciones bacterianas concomitantes. La presencia de atelectasias, infiltrados difusos e hiperinsuflación es esperable en pacientes con bronquiolitis, pero su correlación con la severidad clínica del cuadro no siempre es buena, y podría llevar al uso innecesario de antimicrobianos (3,6).

1.5.2 Pruebas analíticas

Los tests virológicos rutinarios no serían necesarios según lo especifican las guías de manejo de bronquiolitis dado que no modifica el manejo clínico (6). Se podría considerar su uso en caso de sospecha de infección concomitante con influenza para considerar el uso de antivirales en este caso.

Tabla 1. Escala de gravedad de bronquiolitis del Hospital Sant Joan de Déu

| | 0 | 1 | 2 | 3 |
|--|-----------|---------------------------------------|--------------------------------|--|
| Sibilancias | No | Inspiratorios | Inspiratorios/ espiratorios | |
| Tiraje | No | Subcostal, Intercostal inferior | Aleteo y supraclavicular | Intercostal superior y supraesternal |
| Entrada de aire | Normal | Regular, simétrica | Asimétrica | Muy disminuida |
| Saturación de O₂ | | | | |
| Sin O ₂ | ≥ 95 | 91-94% | ≤ 91% | |
| Con O ₂ | | >94% | ≤94% | |
| | | FiO ₂ ≤40% | FiO ₂ >40% | |
| FR | | | | |
| Menor 3 meses | < 40 rpm | 40 – 59 rpm | 60 – 70 rpm | >70 rpm |
| 3 a 12 meses | < 30 rpm | 30 – 49 rpm | 50 – 60 rpm | >60 rpm |
| Mayor de 24 meses | < 30 rpm | 30 – 39 rpm | 40 – 50 rpm | >50 rpm |
| FC | | | | |
| Menor de 12 meses | < 130 lpm | 130 – 149 lpm | 150 – 170 lpm | >170 lpm |
| 12 a 24 meses | < 110 lpm | 110 – 120 lpm | 120 – 140 lpm | >140 lpm |
| Leve < 5 puntos, Moderada: 6 a 10 puntos, Grave: > 10 puntos | | | | |

Referencias: O₂: Oxígeno, FiO₂: fracción inspirada de oxígeno, rpm: respiraciones por minuto, lpm: latidos por minuto (30).

De la misma manera, algunos casos seleccionados podrían beneficiarse con una analítica sanguínea, principalmente hemograma y reactantes de fase aguda (PCR y procalcitonina) cuando se sospechan infecciones bacterianas concomitantes (31,32).

1.5.3 Ecografía pulmonar

Si bien las guías de manejo de bronquiolitis no establecen un criterio para el uso de la ecografía pulmonar, es creciente su papel como método diagnóstico, no invasivo e inocuo para el paciente, en las UCIP y reciente bibliografía respalda su uso como método emergente que contribuye al adecuado manejo de las bronquiolitis (33,34).

1.6 Tratamiento

A pesar de las cifras de incidencia tan elevadas, no existe un tratamiento específico efectivo para la bronquiolitis. El manejo es en gran parte sintomático y comprende medidas de sostén que garanticen el mayor bienestar del niño.

Los broncodilatadores, fármacos utilizados para relajar la musculatura lisa bronquial, han sido ampliamente utilizados en esta patología y si bien, en algunos casos mejoran el estado clínico de manera transitoria, no han demostrado disminuir la necesidad de ingreso hospitalario o complicaciones y no se recomiendan de manera rutinaria (6,35,36).

Hay bibliografía que respalda el uso de nebulizaciones con solución salina hipertónica al 3% debido a que incrementa la limpieza mucociliar y ayuda a mantener hidratada la mucosa respiratoria, aunque no hay evidencia científica que respalde dichas teorías. Sin bien se considera un tratamiento inocuo y que podría ser utilizado en niños respondedores, las guías tienden a no recomendarlas rutinariamente en las unidades de emergencias pediátricas (6,37–39).

Aunque la respuesta inflamatoria juega un papel importante en la patogenia de esta enfermedad, el uso de corticoides está contraindicado en pacientes con bronquiolitis con un nivel de evidencia A. Diferentes metaanálisis demuestran que el uso de corticoides no disminuye la tasa de ingresos hospitalarios ni los días de hospitalización, y más aún, pueden ser perjudiciales para los pacientes. Tampoco se recomienda el uso de alfa agonistas como adrenalina nebulizada (6,21).

En cuanto al tratamiento etiológico, no existen de momento antivirales efectivos contra los agentes causales más frecuentes. El uso de antimicrobianos solo se justifica ante infecciones bacterianas sobreagregadas (6,21).

Por lo tanto, el manejo hospitalario de los pacientes con bronquiolitis se basa en mantener una adecuada hidratación y nutrición (incluso si esto significa el uso de alimentación por sonda naso gástrica o sueroterapia), lavado nasal y desobstrucción de la vía aérea alta y oxígeno suplementario si la saturación de oxígeno se encuentra por debajo del 90% (21,23,40).

Cuando la asistencia respiratoria con gafas nasales (GN) es insuficiente para mantener una adecuada saturación de oxígeno y minimizar el esfuerzo respiratorio, es necesario implementar medidas que aporten presión positiva en la vía aérea. El efecto de las gafas nasales de alto flujo (GNAF) en pacientes con bronquiolitis sigue en estudio, algunos ensayos sugieren que disminuye la tasa de ingresos a UCIP mientras otros son menos optimistas respecto de su uso (41). Ver figura 4.

Aproximadamente un 10-20% de los niños ingresados requerirán ingreso a la UCIP por la necesidad de asistencia respiratoria, ya sea en modo de ventilación no invasiva (VNI) o ventilación mecánica (VM), ver figura 5 (42).

Si bien hemos especificado los factores de riesgo para presentar un cuadro más grave y con probable ingreso en UCIP, entre un 70 y 80% de los niños que requieren cuidados intensivos son previamente sanos (43,44). Numerosos investigadores reportan un aumento significativo de los ingresos en UCIP de pacientes con bronquiolitis en la última década, mientras que los ingresos hospitalarios totales y la mortalidad se han mantenido estables. Continúan en estudios los factores que pudieran contribuir a este fenómeno, una hipótesis podría relacionarse al mayor uso de la VNI temprana como parte del tratamiento de soporte (42,45-47).

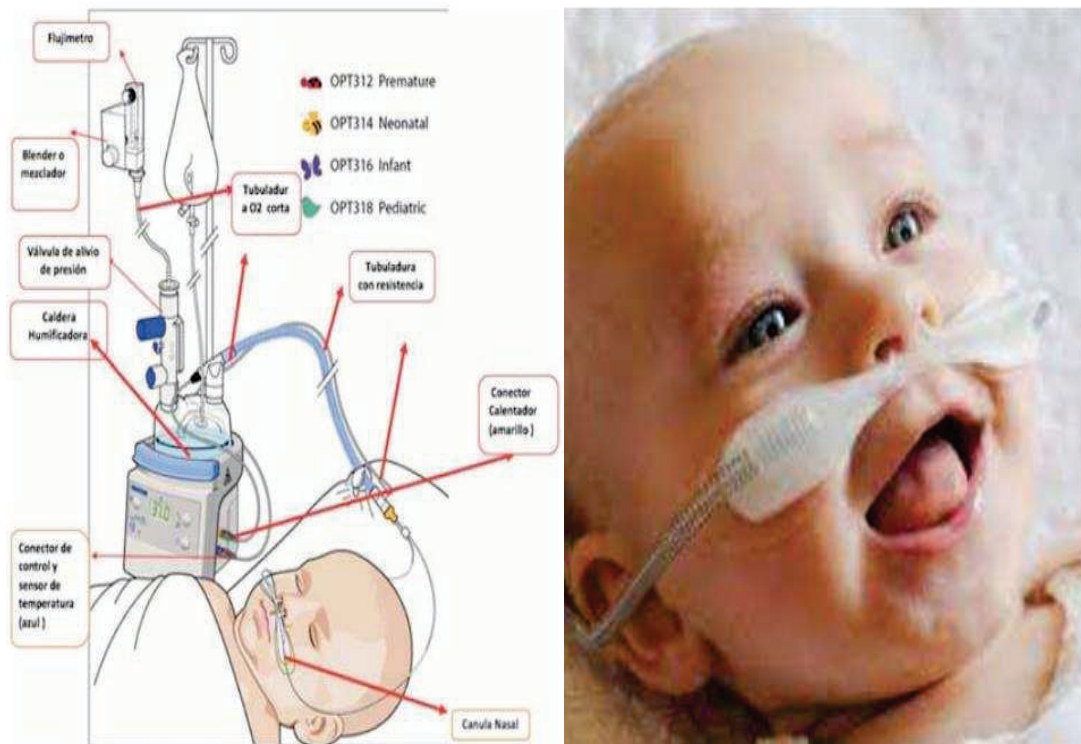


Figura 4. Cánulas nasales de alto flujo en pediatría.

Imágenes obtenidas de:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492020000700040

(48)https://www.sap.org.ar/docs/congresos_2018/Neumonolog%C3%ADa/Kinesiolog%C3%ADa/Nociti_canula_nasal.pdf (49)



Figura 5. Ventilación no invasiva en pediatría

Imagen obtenida de:

<https://medicinacriticapediatrica.wordpress.com/2015/04/14/ventilacion-no-invasiva-en-asma-pediatrica/> (52)

2. Manifestaciones cardíacas en la bronquiolitis

Durante el episodio agudo de bronquiolitis pueden aparecer numerosas manifestaciones extrapulmonares. En algunos pacientes se ha descrito la aparición de compromiso neurológico en forma de convulsiones, focales o generalizadas, casos de hiponatremia y hepatitis. Sin embargo, fuera del compromiso pulmonar, son las manifestaciones cardíacas las más frecuentemente reportadas (50,51).

2.1 Alteraciones del ritmo

Se han descrito alteraciones del ritmo como bloqueos aurículoventriculares, taquicardias supraventriculares y/o taquicardias ventriculares, en pacientes con VRS. Esposito et al., en un estudio que incluía 69 pacientes con bronquiolitis y sin otras patologías previas, monitorizados con Holter de 24 horas durante el primer día de ingreso hospitalario, reportó que el 76% de los pacientes VRS positivos presentaban bloqueo sinusal/auricular. (53) Algunos asocian las alteraciones del ritmo en pacientes

con bronquiolitis al posible compromiso pericárdico o miocárdico de esta enfermedad sistémica. En todos los casos, las alteraciones del ritmo se describen como autolimitadas al momento agudo de la enfermedad (54–57).

2.2 Disfunción miocárdica

Diferentes autores sostienen que, en casos graves de bronquiolitis, hasta un 50% de los pacientes en UCIP presentan compromiso miocárdico, manifestándose con disfunción ventricular y/o aumento de troponinas (55,57–59). El primer caso de miocarditis secundaria a VRS fue reportado en el año 1972 (60). Kawashima et al., describió 22 casos de miocarditis por VRS, 16 casos pediátricos y 6 casos en mayores de 15 años, manifestándose con función ventricular disminuida en ecocardiograma y alteraciones en el electrocardiograma (bloqueos auriculo ventriculares, taquicardias ventriculares y cambios del ST) (57).

Thorburn et al., reportó que un 20% de su cohorte de pacientes ventilados con bronquiolitis presentan disfunción del ventrículo derecho (VD), con función del ventrículo izquierdo (VI) conservada (51). Massolo et al., estudió la función ventricular mediante *strain* miocárdico y, comparado con controles sanos y valores de normalidad previamente publicados, obtiene un 32% de casos con disfunción biventricular y 32% de pacientes con disfunción aislada del VI, solo aquellos con disfunción biventricular presentaron peor evolución clínica (61). Rodríguez-González et al., describió que el 18% de su cohorte presenta disfunción ventricular izquierda y, en un estudio más reciente, el mismo grupo investigador, revalida sus resultados, describiendo hasta un 30% de disfunción ventricular global. En todos los casos, el compromiso miocárdico se asoció a una peor evolución clínica (62,63). Horter et al., estudió únicamente casos de bronquiolitis moderada, con ingreso hospitalario en planta, sin encontrar parámetros de disfunción ventricular en este grupo de pacientes (64). Sin embargo, la bibliografía sigue siendo escasa y heterogénea en el estudio de la función ventricular de pacientes con bronquiolitis.

2.3 Hipertensión pulmonar

Diferentes investigadores coinciden en que el mecanismo fisiopatogénico que mejor explica las manifestaciones cardíacas en pacientes con bronquiolitis es el aumento de la presión vascular pulmonar. La hipoxia, el daño inflamatorio y la acidosis, presentes durante la enfermedad, asociado a la alta incidencia de atelectasia e hiperinsuflación, justificarían el aumento de la resistencia vascular pulmonar. Ante la presencia de hipertensión pulmonar (HTP) aumenta la postcarga del VD desencadenando disfunción ventricular derecha y, debido a la interdependencia ventricular, podría justificar patrones de relajación y contracción anormales del VI (63,65–67). Kimura et al., propone un modelo animal con ratones infectados con VRS en período neonatal y demuestra la presencia de HTP posterior mediante ecocardiografía y anatomía patológica (68). Ver figura 6.

La bibliografía reporta hasta un 75% de incidencia de HTP en casos moderados-severos de bronquiolitis (69,70). Es esperable una mayor incidencia de HTP en niños con patología previa como enfermedad pulmonar crónica, cardiopatías, prematuridad o síndromes genéticos, y en todos los casos condiciona una peor evolución del curso de la bronquiolitis (69). Sin embargo, algunos investigadores han focalizado el estudio a niños previamente sanos y la incidencia descrita de HTP en estos casos es variable, como así también su posible asociación a un peor cuadro clínico.

Rodríguez et al., en un metaanálisis, identificó siete autores que reportan HTP en pacientes con bronquiolitis previamente sanos, con una incidencia promedio estimada en 20%. Los estudios son bastante heterogéneos, tanto en las características de la muestra, los métodos para estimar la presión pulmonar, como en los resultados obtenidos (65). Algunos investigadores refirieron que la presencia de HTP se asocia a un peor estado clínico, peor estado ácido base, estadía hospitalaria más prolongada y mayor necesidad de admisión a la UCIP (66,67,70). Otros, sin embargo, si bien coinciden en que la presencia de HTP podría explicar las manifestaciones cardíacas del cuadro viral, no pudieron encontrar una asociación con un peor cuadro clínico o con marcadores de peor

función cardíaca (51,61,71). Todos los investigadores sostienen que la HTP observada es en todos los casos leve y subclínica (51,61,65,71).

La presión arterial pulmonar solo puede ser medida directamente mediante métodos invasivos hemodinámicos, sin embargo, la ecocardiografía permite estimar una buena aproximación de la presión pulmonar mediante diferentes parámetros indirectos. La heterogeneidad en la metodología para valorar la presión pulmonar pudo interferir a la hora de clasificar los pacientes correctamente y por tanto establecer la real incidencia de HTP (51,65).

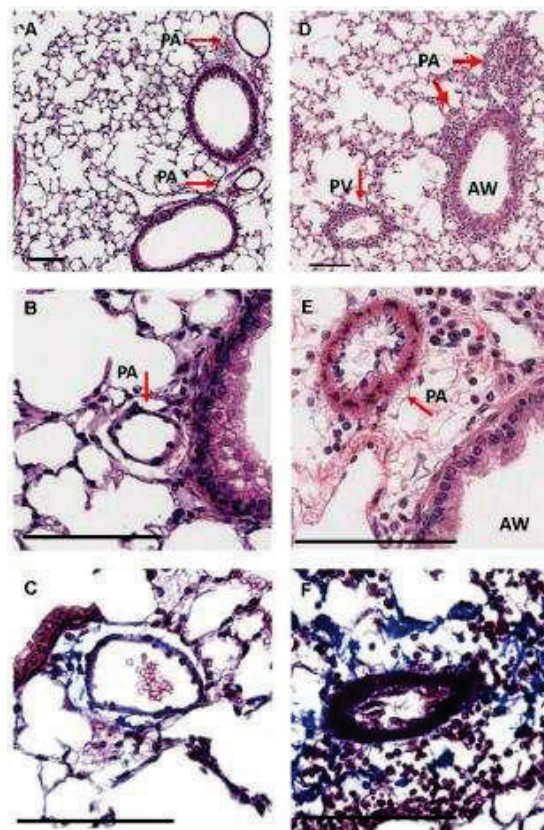


Figura 6. Imágenes de anatomía patológica en ratones infectados con VRS donde se observa inflamación peri bronquial (AW) y vascular (PV), con aumento del grosor de la pared de la arteria pulmonar (AP). A, B y C corresponden a controles sanos, D, E y F casos infectados.

Imagen obtenida de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6172644/> (68)

3. Estudio de la función miocárdica

3.1 Ecocardiografía

El ecocardiograma se ha convertido en la herramienta más importante en la valoración de la anatomía y función cardíaca en niños, tanto para el diagnóstico como el seguimiento (72). Su uso se ha extendido ampliamente en todas las unidades de cuidados intensivos tanto pediátricas como neonatales debido a su carácter no invasivo, la posibilidad de realizarla al pie de cama y a que provee importante información no solo de la anatomía cardíaca sino del estado hemodinámico del paciente, permitiendo además el control del seguimiento y respuesta al tratamiento de manera fácil y rápida (73).

El estudio ecocardiográfico completo comprende en todos los casos la valoración en 2 dimensiones (2D), modo M y Doppler en todas sus modalidades, debe incluir los diferentes cortes básicos ecográficos (eje corto, eje largo, 4 y 5 cámaras, subcostal y supraesternal) y el trazado continuo de electrocardiograma (73). En las últimas décadas se han incorporado nuevas técnicas ecográficas que otorgan importante información de la función ventricular: el *tissue Doppler imaging* (TDI) y el *Strain* miocárdico mediante *speckle-tracking* (seguimiento de marcas) (72).

3.1.1 Análisis morfológico

La visualización 2D nos permite identificar todas las estructuras cardíacas y sus relaciones, la determinación del *situs* cardíaco, atrial y visceral, realizar medidas en tiempo real, calcular áreas y volúmenes. El efecto Doppler es una herramienta que complementa la información obtenida en 2D otorgándonos información de los flujos sanguíneos ya sea en forma de colores (Doppler color) o como gráfica de velocidades en el tiempo (Doppler continuo o Doppler pulsado), de esta manera nos permite descartar patología valvular como insuficiencia o estenosis, *shunts* intra cardíacos o estenosis de grandes vasos (74).

3.1.2 Análisis de la función sistólica

Para la valoración funcional, la ecocardiografía 2D permite visualizar de forma global y segmentaria el movimiento cardíaco durante el todo el ciclo, aportando una información cualitativa del funcionamiento miocárdico. La evaluación cualitativa de la función sistólica del VI presenta una alta tasa de variabilidad inter observador e intra observador por lo que se prefieren las medidas cuantitativas (73). La visualización del VI en 2D nos permite medir diámetros transversales y longitudinales como así también, el área mayor en telediástole y el área menor en telesístole para calcular la fracción de eyección (FE) mediante el método de Simpson. La función sistólica del VD se puede estimar en 2D mediante el cálculo del cambio del área fraccional (FAC), calculando la diferencia entre el área a fin de diástole y fin de sístole (74). Ver figura 7.

El modo M permite relacionar la imagen con el tiempo real y se utiliza para estimar la función sistólica del VI mediante el método *Teicholz*. Las fibras miocárdicas más implicadas en la función ventricular izquierda son sin duda las radiales, pero son las últimas en afectarse en caso de fallo cardíaco (después de las longitudinales y las torsionales), por lo que la disminución de la FE suele ser un evento tardío. Con objeto de obtener información más precoz, se estudia la función longitudinal ventricular mediante el TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*) para el ventrículo derecho y el MAPSE (*Mitral Annular Plane Systolic Excursion*) para el ventrículo izquierdo que permiten estimar el movimiento longitudinal del anillo tricuspídeo y mitral respectivamente (75,76). El MAPSE se ha propuesto como un excelente parámetro de en la evaluación de la función ventricular izquierda, ya que por un lado es un parámetro reproducible (cuando se realiza por observadores entrenados) y, por otro lado, es un buen predictor de la FE (77). En contraste con el VI, las fibras longitudinales son fundamentales en la contractilidad del VD, por tanto, el TAPSE representa un parámetro indispensable en la valoración de la función sistólica derecha (65,78). Ver figura 8.

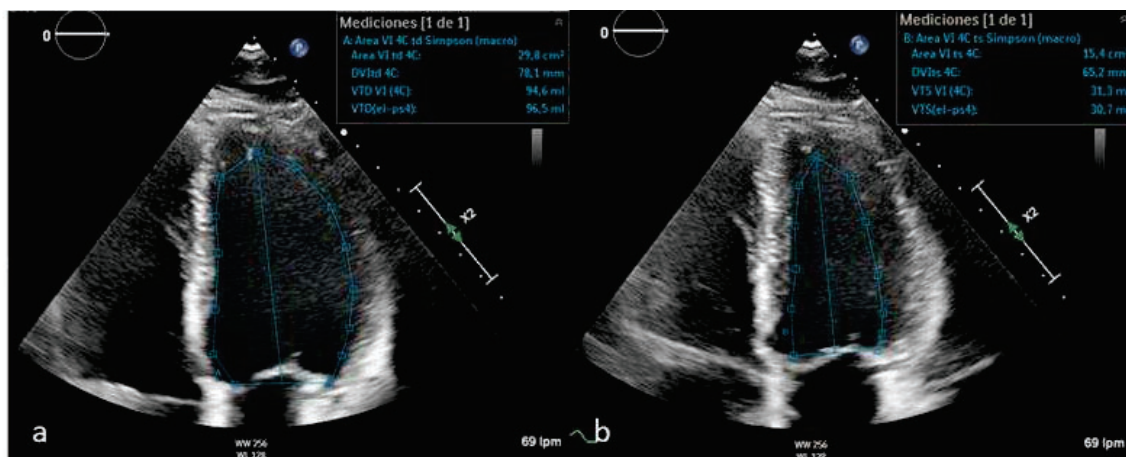


Figura 7. Cálculo de la fracción de eyección del VI mediante Simpson. Telediástole: a, telesístole: b. (Imagen de autoría propia)

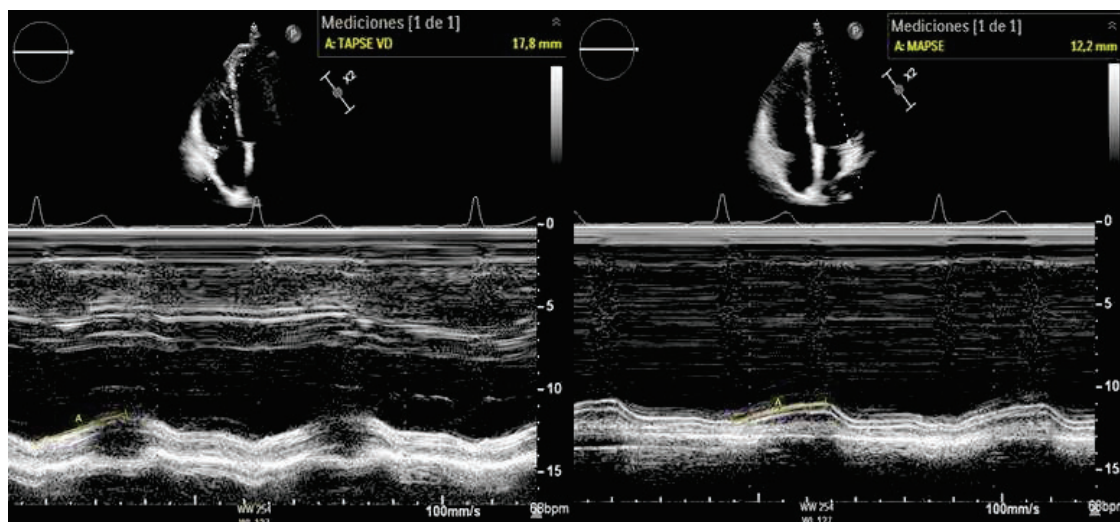


Figura 8. TAPSE y MAPSE, medidas obtenidas en Modo M en ventana apical 4 cámaras. (Imagen de autoría propia)

La detección de la afectación miocárdica precoz puede ser difícil mediante la ecocardiografía convencional. Por ello, se está extendiendo la utilización de técnicas ecocardiográficas avanzadas que incorporan la valoración no sólo de los flujos sanguíneos, sino del propio movimiento miocárdico, el *Tissue Doppler Index* (TDI) y el *Strain* miocárdico (65).

El TDI es una herramienta ecocardiográfica robusta y reproducible, que permite una valoración de la función global sin verse influenciado por cambios en la precarga y postcarga. El TDI aplicado a nivel anular (mitral o tricúspide), permite obtener ondas del movimiento miocárdico que corresponden a fases del ciclo: S (sístole), e' (llenado temprano auricular) y a' (llenado tardío/contracción auricular). La actividad miocárdica se estima en función a la velocidad máxima del movimiento, la duración de las ondas y los tiempos de desaceleración, entre otros parámetros (72,79–81). El registro TDI permite también la medición del índice de Tei, un parámetro ecográfico de función sistólica global que deriva del análisis de los tiempos de relajación y contracción isovolumétrica y de eyección. Las ondas obtenidas mediante TDI se ven menos afectadas por la elevada frecuencia cardiaca (FC) (73,82). Ver figura 9.

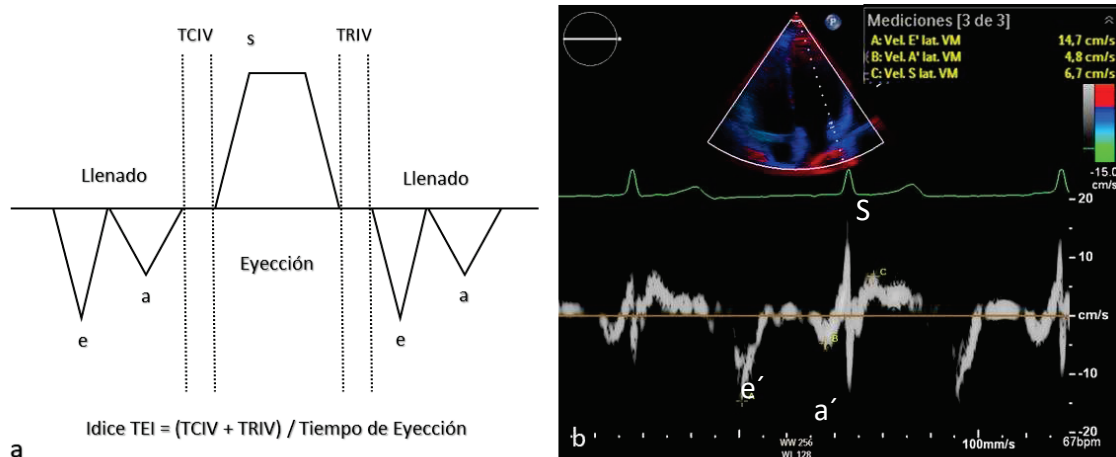


Figura 9. Índice Tei. A: Imagen gráfica de las ondas y tiempos, B: trazado obtenido mediante TDI. TCIV: Tiempo de contracción isovolumétrico, TRIV: Tiempo de relajación isovolumétrico. (Imagen de autoría propia)

El estudio del *Strain* miocárdico permite evaluar el movimiento del miocardio, así como la deformación global y regional del mismo lo que depende de la disposición única de las fibras musculares (las fibras externas son longitudinales, las centrales son radiales y circunferenciales en la capa más profunda). Se analiza, así, la deformación regional o imagen de *Strain*, y la velocidad de deformación (*Strain rate*). Para ello, el *speckle tracking* calcula el desplazamiento

de partículas definidas en escala de grises durante todo el ciclo cardíaco. Hoy en día se considera una técnica útil en la detección temprana de la disfunción miocárdica subclínica (72,83,84). Ver figura 10.

3.1.3 Análisis de la función diastólica

Mediante ecografía 2D podemos obtener las medidas de áreas y volúmenes auriculares y ventriculares, sin embargo, el análisis de la función diastólica se fundamenta en el estudio de los flujos transvalvulares (mitral y tricúspide) y en venas pulmonares mediante Doppler pulsado (PW) y TDI (85,86).

El PW transvalvular mitral o tricúspideo registra el flujo de llenado ventricular y se compone de dos ondas: la onda E de llenado rápido/temprano y la onda A de llenado tardío/contracción auricular. Números marcadores de la función diastólica derivan del estudio de estas ondas: las velocidades máximas, el tiempo de aceleración y desaceleración de la onda E, el ratio E/A. Sin embargo, incluso en pacientes sanos, existen numerosos factores que afectan el flujo transvalvular como la frecuencia cardíaca, la presión de llenado ventricular y la precarga. El análisis del flujo en la entrada de las venas pulmonares provee información adicional para la evaluación de la capacidad de llenado diastólico (83,85,86).

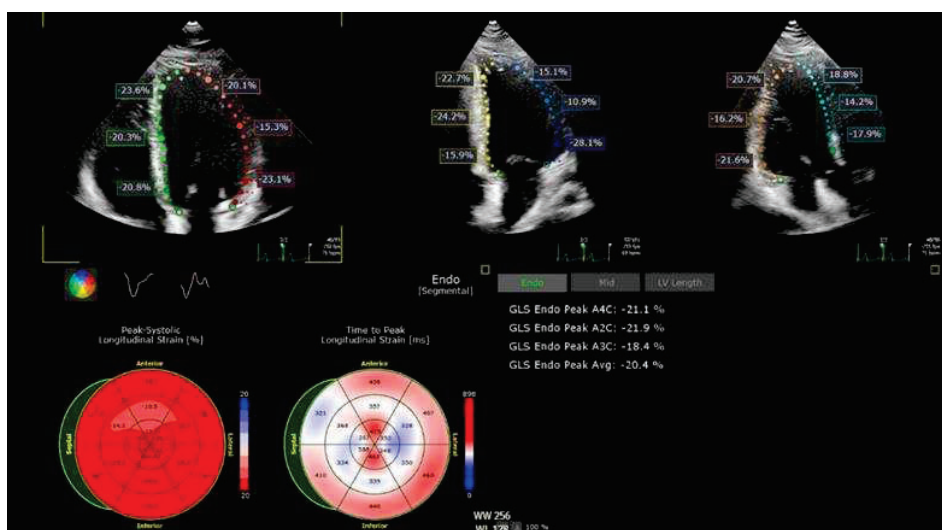


Figura 10. *Strain* longitudinal mediante *speckle tracking*. (Imagen de autoría propia).

A diferencia del PW, el trazado obtenido en TDI que refleja los movimientos miocárdicos en los diferentes momentos del ciclo cardíaco no se ve tan influenciado por factores externos como la precarga, la postcarga o la frecuencia cardíaca. (87,88) Algunos parámetros que combinan información obtenida con PW y TDI (ratio E/E', ratio IRIV/IRIV') se han mostrado muy útiles en la detección de disfunción cardíaca en etapas precoces (89).

La fase diastólica de llenado rápido o temprana permite la caracterización de la relajación miocárdica mediante el estudio de la onda PW E (velocidad pico, tiempo de desaceleración), la ratio E/A y el tiempo de relajación isovolumétrica. En cambio, la evaluación de la *compliance* y las presiones de llenado se evalúan durante la diástole tardía o fase de contracción auricular, siendo los parámetros más utilizados el volumen atrial, la duración de la onda A en el flujo venoso pulmonar y el ratio E/e' (90).

3.1.4 Análisis de la presión pulmonar

El cateterismo cardíaco es el procedimiento *gold standard* para la evaluación de la presión pulmonar, sin embargo, la ecocardiografía representa una herramienta no invasiva sumamente útil, reproducible y a pie de cama que permite estimar la presión pulmonar de manera indirecta. Se considera normal una presión pulmonar sistólica estimada menor o igual a 30 mmHg (91).

El parámetro ecográfico más tradicionalmente utilizado para estimar la presión sistólica pulmonar deriva del gradiente pico de insuficiencia tricuspídea (IT) siempre que no exista obstrucción al flujo entre el VD y la arteria pulmonar (AP). El gradiente de IT se obtiene mediante Doppler continuo a través de la válvula tricúspide, alineado al flujo de IT, y utilizando la fórmula simplificada de Bernoulli ($4 \times (\text{velocidad de IT})^2$) convierte la velocidad pico de insuficiencia en un gradiente de presión. Este gradiente es el que existe entre el VD y la aurícula derecha (AD) y se correlaciona con la presión sistólica de la AP. (91,92) El mayor inconveniente es que depende de la existencia de un trazado Doppler de IT adecuado, la ausencia de IT no descarta la posibilidad de HTP (92). Ver figura 11.

Ante la inconsistencia en la presencia de un flujo adecuado de IT, se han estudiado otros marcadores estructurales y hemodinámicos cardíacos que permitan estimar la presión pulmonar. En primer lugar, la presencia de HTP puede desencadenar cambios estructurales y funcionales en el VD: dilatación del VD y la AD, cambios en la morfología ventricular, con aplanamiento septal y, en casos severos, hipertrofia del VD y disfunción sisto-diastrófica (91,93,94). Muchos autores describen la dilatación del VD, con un ratio entre el diámetro del VD/VI mayor a 1 como un buen marcador de HTP, sin embargo, es el estudio de la morfología del septo interventricular el parámetro morfológico más comúnmente utilizado para aseverar la presión pulmonar (91,93,94). En condiciones normales, el septo interventricular presenta una forma curva que abomba hacia el VD, reflejando la mayor presión sisto-diastrófica del VI, al igualarse las presiones el septo se observa plano y, en caso de presión pulmonar mayor a la sistémica, abomba hacia el VI.

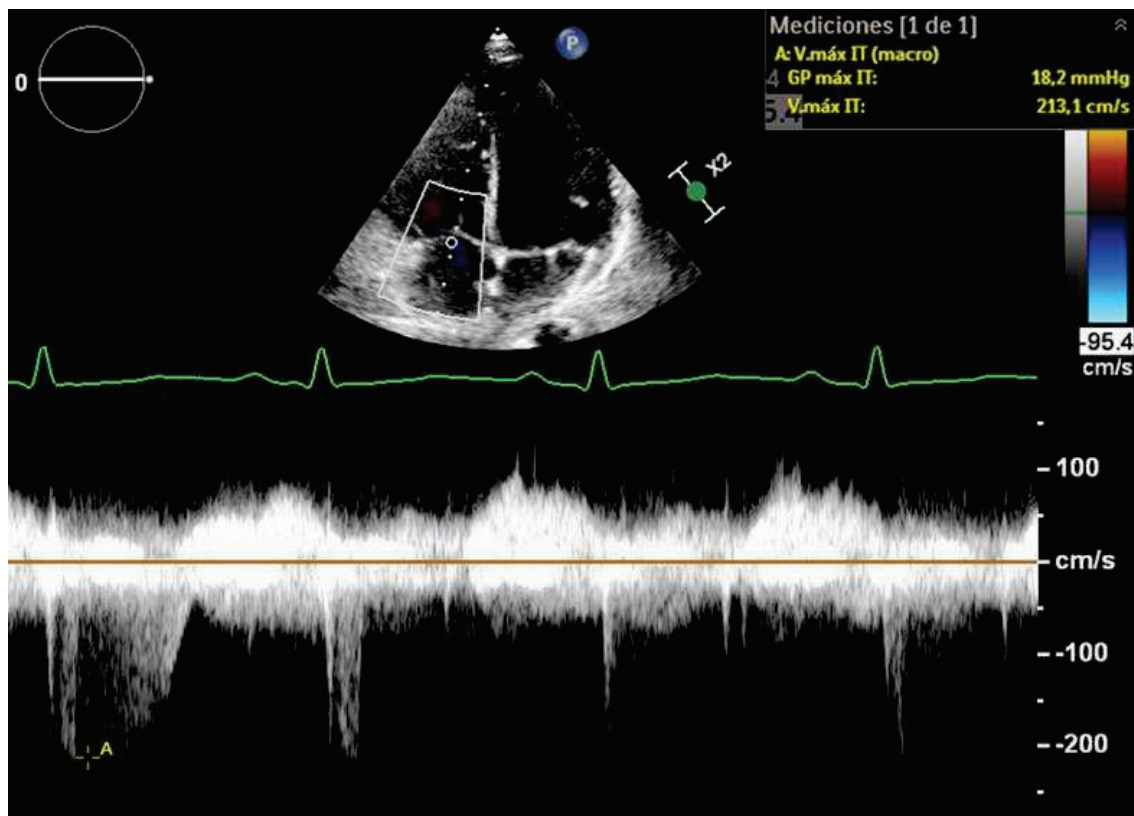


Figura 11. Trazado *Doppler* de insuficiencia tricuspídea y su gradiente pico que estima la presión en la arteria pulmonar. (Imagen de autoría propia)

El índice de excentricidad (IE) del VI permite medir objetivamente esta observación, mediante el ratio entre el diámetro anteroposterior y lateral del VI obtenidos en un eje corto en 2D (91,92,95–97). Existen estudios en población pediátrica que correlacionan un valor de IE mayor a 1.1 con HTP medida por cateterismo (93,94). Ver figura 12.

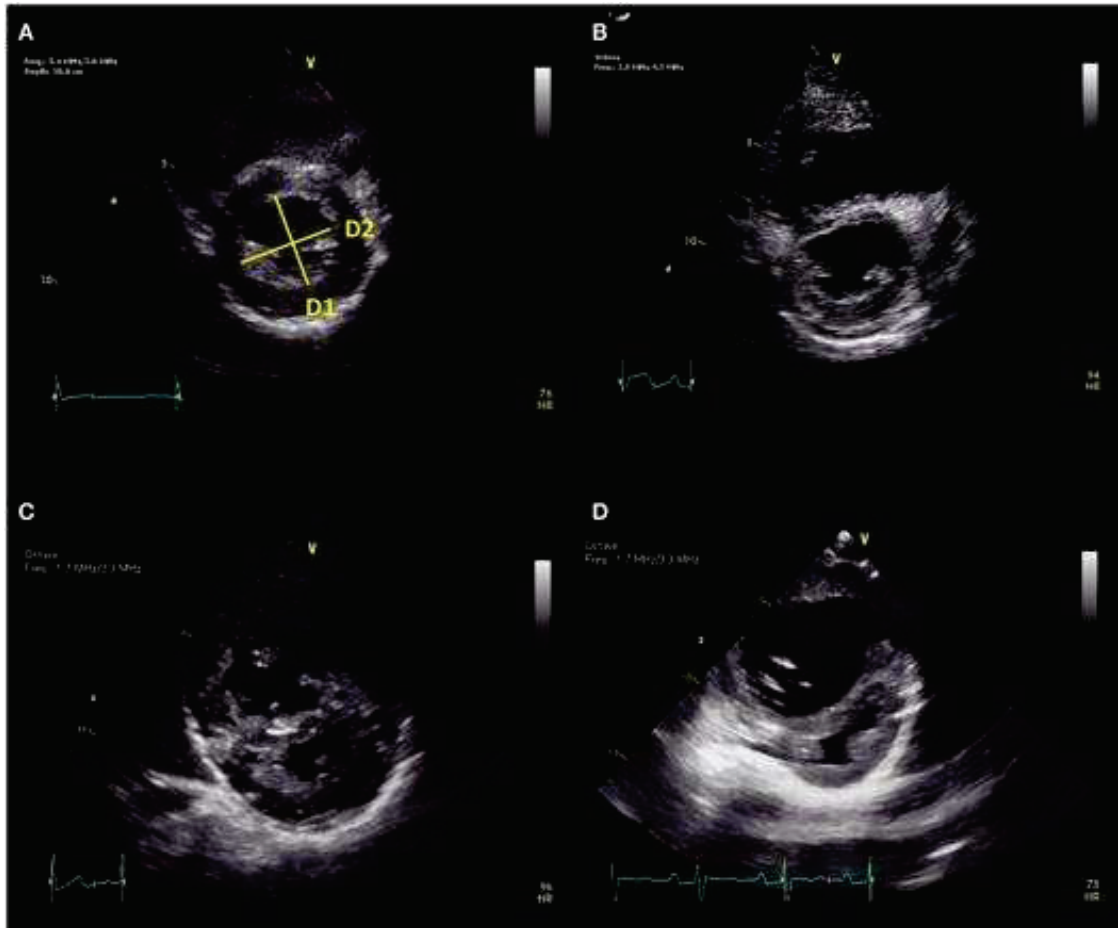


Figura 12. Estudio de la morfología del septo interventricular en eje corto. A: Situación normal, con medidas anteroposterior y lateral del VI para el cálculo del índice de excentricidad. B: Septo aplanado, sugestivo de presión pulmonar isosistémica. C y D: Septo abombando hacia el VD sugestivo de presión pulmonar mayor a la presión arterial sistémica.

Imagen obtenida de:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2014.00124/full>(94)

El análisis del flujo del tracto de salida del VD mediante PW arroja importante información en el estudio de la presión pulmonar. Habitualmente el trazado flujo anterógrado presenta forma de cúpula, en condiciones de HTP se observa un trazado asimétrico, con rápida aceleración. La medida del tiempo de aceleración (TA) (desde el inicio del flujo hasta el momento de máxima velocidad) es un marcador sensible y ampliamente validado para estimar la presión pulmonar de manera no invasiva (92,96,98). Mallery et al., estudio el efecto de la FC en los valores de TA y concluye que en situaciones de normo presión pulmonar las FC elevadas modifican el TA, pero ante la presencia de una presión pulmonar media mayor a 25 mmHg la FC deja de ser un factor condicionante (99). En pediatría, se prefiere el uso del ratio entre el TA y el tiempo de eyección del VD (TE), que contempla mejor las FC elevadas normales para la edad. Una ratio AT/TE menor a 0.3 se considera sugestivo de HTP, aunque no permite estimar la severidad. (94) Por otro lado, la presencia de una muesca o “notch” en la desaceleración del flujo pulmonar es altamente sugestivo de HTP (91–93,96). Ver figura 13.

Por último, la medición del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) del VD en el trazado de TDI también se considera un marcador indirecto de presión pulmonar. La prolongación del TRIV del VD expresa un aumento en la post carga, y si bien es poco específico, un TRIV <40 ms posee un valor predictivo negativo de HTP del 100% (92,98,100,102).

3.1.5 Uso de ecocardiografía en enfermedades sistémicas

La ecocardiografía se ha incorporado como una herramienta prometedora en el manejo de pacientes con enfermedades sistémicas y pulmonares debido a que permite el estudio de las interacciones cardiopulmonares y el estado hemodinámico de manera sencilla y no invasiva (103). En pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo, la ecocardiografía se propone como complemento en la monitorización de pacientes graves, permitiendo disminuir los aportes de volumen innecesarios, destete más temprano de la asistencia respiratoria mecánica e incluso disminuir la mortalidad (104,105). En la reciente pandemia por COVID 19, las interacciones cardiopulmonares fueron ampliamente estudiadas y numerosos investigadores respaldan el uso de la

ecocardiografía dado que permitió, en combinación con otros parámetros, estratificar mejor el riesgo de empeoramiento (106).

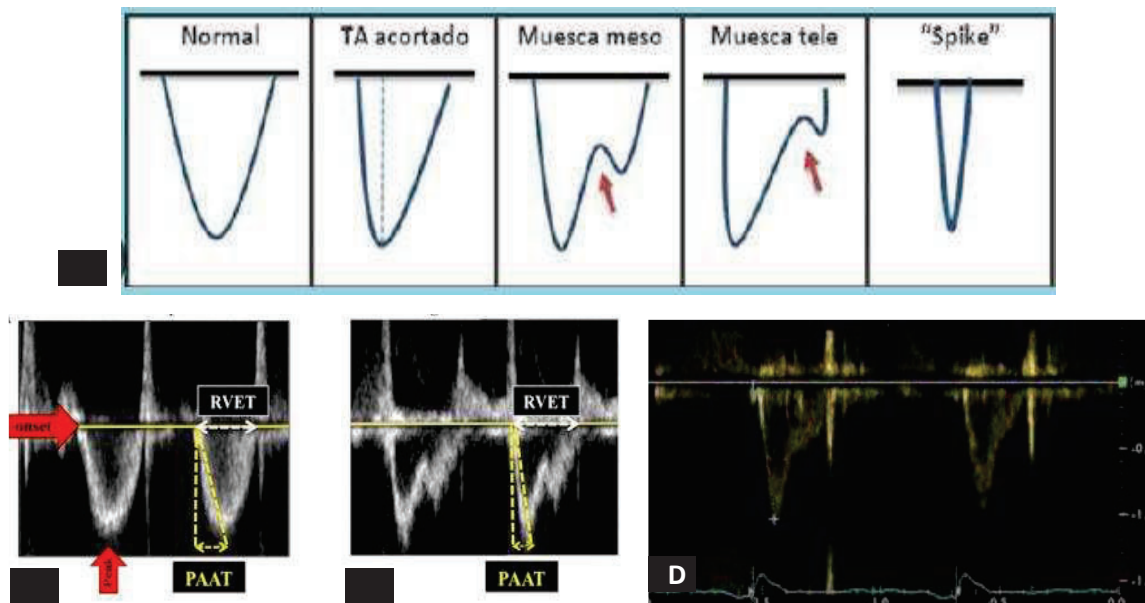


Figura 13. Análisis del flujo del tracto de salida del VD mediante PW. A: gráfica normal y diferentes patrones de flujo alterado compatibles con HTP. B: trazado Doppler normal. C y D: Trazado Doppler con TA acortado, curva asimétrica y muesca. RVET: *right ventricle ejection time* (tiempo de eyección del ventrículo derecho), PAAT: *pulmonary artery acceleration time* (tiempo de aceleración de la arteria pulmonar).

Imágenes obtenidas de: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-04202019000300109&script=sci_arttext (100)

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602018000200120 (101)

También está ampliamente incorporado el uso de la ecocardiografía en el manejo de la sepsis en pediatría. Yang et al., demuestra su uso como predictor de sepsis temprana en neonatología, Lanspa et al., identificó que más de la mitad de los pacientes con sepsis graves presentan disfunción del VD y esta asociación condujo a mayor mortalidad (107,108). En concordancia, otros investigadores utilizaron el estudio de Strain

miocárdico y coinciden que los pacientes sépticos con peores valores de strain conllevan peor pronóstico clínico, aún sin presentar fracción de eyección alterada, considerando al Strain miocárdico como un marcador más sensible y temprano de disfunción ventricular (109,110).

3.2 Biomarcadores de función cardíaca

Las troponinas son una familia de proteínas compuesta por tres subunidades: T, I y C, que se unen a la tropomiosina y median el acoplamiento excitación-contracción en el músculo estriado. Las subunidades troponina T y troponina I difieren en el músculo cardíaco y el músculo esquelético, por tanto, constituyen un biomarcador específico del daño miocárdico (111,112). Actualmente se consideran el biomarcador *gold standard* de daño cardíaco por isquemia, considerándose el mejor marcador agudo de infarto de miocárdico (113,114).

En el estudio de la función ventricular en pacientes con bronquiolitis, varios autores incluyen el dosaje de troponinas cardíacas. Thorburn et al., describió que un 41% de su cohorte presenta troponinas aumentadas, con similares resultados, Moynihan et al, estudió la asociación entre el dosaje de troponinas y fallo respiratorio agudo en pacientes menores de 5 años ingresados con bronquiolitis, y reporta que el 40% de la muestra presentó troponinas elevadas y que este valor predecía con sensibilidad el desarrollo de insuficiencia respiratoria, aunque concluyen que, al ser una cohorte pequeña, deberían ampliar la muestra para validar sus resultados (51,59). Checchia et al., también describió valores aumentados de troponinas en el 54% de su cohorte de pacientes con bronquiolitis ingresados en UCIP, y demostró una asociación significativa con la incidencia de eventos cardíacos, requerimiento de inotrópicos y ventilación mecánica (58).

Eisenhut et al., sin embargo, no pudo demostrar la asociación entre valores aumentados de troponinas y requerimiento de inotrópicos, asistencia mecánica respiratoria más prolongada o peor fracción de eyección en ecocardiograma en pacientes con bronquiolitis (55). Recientemente, Rodríguez-Gonzalez et al., describió una correlación

entre valores elevados de troponinas y parámetros ecográficos de HTP, pero en el análisis multivariado esta asociación no se mantiene (66). Con estos antecedentes, en los últimos años se ha desestimado la utilidad de las troponinas como marcador de un peor estado clínico o su asociación con parámetros ecográficos de peor función cardíaca en pacientes con bronquiolitis y se ha enfocado el estudio en otros biomarcadores como la fracción NT terminal del péptido natriurético cerebral (NT proBNP, por su sigla en inglés) (115,116).

El péptido natriurético cerebral (BNP, por su sigla en inglés), es una hormona peptídica cardíaca de 32 aminoácidos que se aisló originalmente de tejido cerebral porcino. Los cardiomiocitos constituyen la mayor fuente de liberación en sangre tanto de su porción activa, BNP, como de la fracción terminal NT proBNP, y pueden ser medidos mediante inmunoensayo (117). El mayor estímulo para su síntesis y liberación es el estiramiento celular secundario a sobrecarga de volumen y se considera un excelente marcador de insuficiencia cardíaca (118,119).

Inicialmente se comenzó a estudiar la utilidad del NT proBNP como marcador de gravedad en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o neumonía (120,121) y también se le encontró utilidad en diferenciar insuficiencia respiratoria de causa cardíaca versus respiratoria (122,123).

Recientemente, algunos investigadores comienzan a utilizar este biomarcador en su estudio de la función ventricular en pacientes con bronquiolitis y, si bien la bibliografía es escasa, coinciden en su potencial utilidad, incluso como marcador temprano de severidad. Anil Murat et al., describió valores aumentados de BNP en pacientes con bronquiolitis comparando con controles sanos, y obtuvo valores crecientes conforme aumenta la severidad el cuadro clínico, además de una correlación directa entre el valor de BNP y los días de hospitalización (124).

Keir et al., en un metaanálisis, analizó siete publicaciones que presentan dosajes de BNP y/o NT proBNP en pacientes con bronquiolitis y concluye que, si bien las muestras son pequeñas y heterogéneas, coinciden en la correlación positiva entre los valores de

biomarcadores y la severidad del cuadro clínico, y establece, además, un punto de corte que permite diferenciar distrés respiratorio de causa cardíaca o pulmonar. Asimismo, recomiendan el uso de NT proBNP antes que BNP debido a su estabilidad y vida media más prolongada, lo que le confiere mayor validez al resultado (125). Rodríguez-González et al., incluso refirió que NT proBNP es un buen predictor de HTP debido a su correlación con parámetros ecográficos de presión pulmonar (66).

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Como se ha desarrollado a lo largo de la introducción, la bronquiolitis es la enfermedad respiratoria baja más frecuente durante la infancia, representando un problema de salud pública importante, dado que es la principal causa de ingresos hospitalarios en menores de un año. Los niños menores de seis meses y aquellos con comorbilidades, como prematuridad, cardiopatías y patología respiratoria crónica, entre otras, son especialmente susceptibles a cuadros graves, con ingresos hospitalarios prolongados y en muchos casos necesidad de ventilación mecánica e ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Son pocos los equipos investigadores que han estudiado las manifestaciones cardíacas de esta enfermedad tan prevalente y su posible asociación a una peor condición clínica. La bibliografía disponible presenta resultados no del todo concluyentes respecto de la incidencia de compromiso miocárdico, presentando además metodologías heterogéneas en el estudio de la función cardíaca mediante ecocardiografía y biomarcadores. Tampoco se obtiene un consenso respecto a la presencia de hipertensión pulmonar en pacientes con bronquiolitis y su posible participación como factor de mal pronóstico evolutivo.

Ante esta situación, el equipo de investigación creyó oportuno iniciar un estudio observacional prospectivo en nuestro centro (Hospital Sant Joan de Déu) que incluyera un análisis completo de la función cardíaca en pacientes con bronquiolitis mediante ecocardiografía y biomarcadores, que nos permitiera describir las manifestaciones cardíacas y su relación con la evolución clínica. En un segundo tiempo, se consideró agregar un estudio exhaustivo de marcadores ecográficos de hipertensión pulmonar para intentar esclarecer su real participación etiopatogénica en el compromiso miocárdico y su asociación con la severidad del cuadro.

Los resultados de este proyecto nos permitirían conocer mejor la fisiopatología cardíaca en lactantes con bronquiolitis.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Se establecen las siguientes hipótesis de trabajo:

1. Los niños con bronquiolitis moderada-grave presentan compromiso miocárdico, que puede ser valorado mediante un ecocardiografía y de biomarcadores.
2. El compromiso miocárdico de los pacientes con bronquiolitis afecta a la función del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo.
3. La presencia de hipertensión pulmonar puede ser evaluada mediante métodos indirectos ecográficos y asocia un peor cuadro clínico.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

De acuerdo con las hipótesis planteadas, se definieron los objetivos a ser conseguidos mediante los artículos que conforman la tesis:

1. Estudiar la función cardíaca en pacientes con bronquiolitis mediante ecocardiografía para identificar la presencia de disfunción ventricular y correlacionarlo con los valores obtenidos de péptido natriurético cerebral N-terminal.
2. Determinar si la presencia de disfunción ventricular se asocia a cuadros severos de bronquiolitis.
3. Estimar la presión pulmonar en pacientes con bronquiolitis utilizando múltiples parámetros ecográficos.
4. Correlacionar la presencia de hipertensión pulmonar con la severidad del cuadro clínico.

MATERIALES, MÉTODOS Y RESULTADOS

Primer artículo:

Cardiac function in bronchiolitis: Not only a right ventricle matter.

M.L. Rossi, S.M. Hadley, P.C. Randanne, M.C. Escobar-Diaz, M. Camprubí Camprubí,
I.Jordan, J. Sánchez-de-Toledo.

Artículo publicado en

Pediatric Pulmonology. 2023;58(1):288-296.

<http://doi:10.1002/ppul.26199>

Resumen del primer artículo

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo es un estudio de cohortes prospectivo que incluye niños menores de un año ingresados con diagnóstico de bronquiolitis entre enero del 2019 y marzo del 2020. Se consideró criterio de exclusión la presencia de enfermedad cardíaca o pulmonar previa síndromes genéticos y enfermedades infecciosas concomitantes como sepsis o neumonía. Asimismo, se incluyó un grupo de control de niños sanos menores de un año que acudieron al centro para una evaluación cardiovascular de rutina por soplo funcional. Todos los pacientes fueron incluidos luego de que sus padres o tutores firmaran el consentimiento informado.

MATERIALES Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat., un hospital universitario de referencia para el terciarismo que cuenta con una capacidad para asumir 320 pacientes hospitalizados y 28 camas de cuidados intensivos pediátricos.

Los datos demográficos, clínicos y analíticos se obtuvieron de las historias clínicas y se realizó a todos los pacientes un ecocardiograma funcional dentro de las primeras 48 horas de ingreso hospitalario. Los niveles sanguíneos de NT proBNP se midieron en aquellos niños que requirieran analíticas por su estado clínico dentro de las primeras 48 horas de ingreso.

Para analizar los resultados la cohorte se dividió en dos grupos de severidad: i) casos “moderados-severos” aquellos con requerimiento de presión positiva respiratoria en modo ventilación no invasiva (VNI), CPAP o BiPAP, y ventilación mecánica (VM) y, ii) casos “leves”, pacientes que no requirieron soporte respiratorio o aquellos que recibieron asistencia con gafas nasales convencionales o gafas nasales de alto flujo. Se utilizó la base de datos REDCap *electronic data capture* y el análisis estadístico se realizó mediante IBM SPSS *Statistics version 23 statistical package* (IBM Corp.) y STATA *v13 package*.

RESULTADOS

1. Características demográficas

Se incluyeron 181 pacientes, 42% de sexo femenino, con una mediana de edad de 2 [1–4] meses. El 40% de los pacientes, requirió asistencia respiratoria con presión positiva, grupo “moderado-severo”, de los cuales 62 ingresaron a la UCIP. Los restantes 108 pacientes pertenecieron al grupo de casos “leves”. Ningún paciente ha fallecido. El grupo de control sano incluyó 25 niños.

2. Hallazgos ecográficos

En comparación con los controles sanos, el grupo de pacientes con bronquiolitis no presentó datos ecográficos de disfunción cardíaca. Sin embargo, al comparar el grupo de casos “moderado-grave” contra controles sanos, presentaron peor función sistólica del VD medida en TAPSE (11 vs. 12.5 mm, $p = 0.002$), y peor función diastólica del VD: Ondas E y A transtricuspidéas (58 vs. 70 cm/seg, $p = 0.004$ y 59 vs. 65 cm/seg, $p = 0.04$, respectivamente) y TDI onda e’ tricuspídea (9.5 vs. 11.1 cm/seg, $p = 0.03$). A su vez, este grupo también presentó parámetros de peor función diastólica izquierda incluyendo las ondas E transmitral y TDI a’ (77 vs. 83 cm/seg, $p = 0.02$ y 8.2 vs. 10.7 cm/seg, $p = 0.005$, respectivamente).

Al analizar los pacientes del grupo “moderado-grave” versus “leves” se arrojan resultados similares, con peor función sistólica de VD: TAPSE (11 vs. 13 mm, $p < 0.001$) y velocidades más bajas en la onda S de TDI (9.3 vs. 10 cm/seg, $p = 0.005$) y peor función diastólica del VI: TDI onda e’ mitral (8 vs. 8.8 cm/seg, $p = 0.002$). No hubo diferencias en la función diastólica del VD.

En el análisis ecográfico de la presión pulmonar, no hubo diferencias entre los grupos en la incidencia de índice de excentricidad alterado (20/65 vs. 30/95, $p = 0.91$).

3. Análisis de NT proBNP

Se obtuvieron 47 muestras de NT proBNP. El 78% de las muestras pertenecieron al grupo de casos “moderado-grave”, con valores significativamente más elevados que los casos “leves” (1615 [763–3716] vs. 510 [243–1269] pg/ml; $p = 0.007$). EL valor de NT proBNP

al ingreso se correlacionó negativamente con el valor de TAPSE ($r_s = 0.496$, $p < 0.001$) y de manera positiva con los días de estadía hospitalaria S ($r_s = 0.553$, $p < 0.001$).


Al considerar los pacientes menores de dos meses, el valor de NT proBNP al ingreso permitió predecir una peor evolución clínica establecida como un requerimiento de más de cinco días de VNI, AUC = 0.86364 (95% CI: 0.67–0.96). El punto de corte con mayor poder discriminativo fue de 3582 pg/dl (Sensibilidad: 80%, Especificidad 77%). Las gráficas se pueden observar en el artículo a continuación.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el presente trabajo se pudo demostrar que los pacientes con bronquiolitis moderada-severa presentan parámetros de peor función sistólica del VD y peor función diastólica biventricular, asociado a peores valores de NT proBNP. También pudimos demostrar que el valor de NT proBNP al ingreso tiene poder para discriminar una peor evolución en menores de dos meses.

Los resultados confirmaron algunos hallazgos previamente publicados, pero, en nuestro conocimiento, es el primer estudio en describir el compromiso diastólico. No se pudieron demostrar diferencias entre los dos grupos en el análisis de presión pulmonar, aunque se consideró como una limitación el uso de un único parámetro ecográfico.

Cardiac function in bronchiolitis: Not only a right ventricle matter

Maria L. Rossi MD^{1,2}  | Stephanie M. Hadley MD³ | Paula C. Randanne MD¹ |
 Maria C. Escobar-Diaz MD^{1,2} | Marta C. Camprubi PhD^{2,4} | Iolanda Jordan PhD^{5,6,7} |
 Joan Sanchez-de-Toledo PhD^{1,2,8}

¹Department of Pediatric Cardiology, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

²Cardiovascular Research Group, Sant Joan de Déu Research Institute, Barcelona, Spain

³Department of Pediatrics, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

⁴BCNatal - Barcelona Center for Maternal Fetal and Neonatal Medicine, Hospital Sant Joan de Déu - Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁵Pediatric Intensive Care Unit, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

⁶Institut de Recerca Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁷Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública, Madrid, Spain

⁸Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Correspondence

Maria L. Rossi, MD, Department of Pediatric Cardiology, Sant Joan de Deu Hospital, Passeig de Sant Joan de Déu, 2, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, Spain.
 Email: lucia.rossi@sjd.es

Abstract

Objectives: Extrapulmonary manifestations of bronchiolitis have been previously studied, with some identifying right ventricle (RV) diastolic/systolic dysfunction. We hypothesized that severe cases of bronchiolitis would have cardiac dysfunction resulting an increase in N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) values and worse outcomes. Therefore, the objective was to evaluate the existence of cardiac dysfunction and to determine its association with severe bronchiolitis.

Methods: This prospective cohort study included children hospitalized for bronchiolitis under 1-year old between January 2019 and March 2020. At admission, an echocardiography was performed and plasma levels of NT-proBNP were measured. To analyze outcomes, the cohort was divided into two groups based on the need for positive pressure respiratory support (PPRS), and both were compared to healthy infants. Statistics: bivariate analysis, significant differences $p < 0.05$.

Results: One hundred eighty-one patients were included; median age was 2 months. Seventy-three patients required PPRS. Compared to controls, patients requiring PPRS showed worse RV systolic function, with lower tricuspid annular-plane systolic excursion ($p = 0.002$) and parameters of worse right and left diastolic function (tricuspid E and A wave [$p = 0.004$ and $p = 0.04$, respectively] and tricuspid tissue doppler imaging [TDI] e' [$p = 0.003$], trans-mitral E and mitral TDI a' [$p = 0.02$ and $p = 0.005$, respectively]). An NT-ProBNP greater than 3582 pg/dl predicts the need for longer necessity of PPRS in patients younger than 2 months.

Conclusions: In addition to the expected RV systolic dysfunction, patients with severe bronchiolitis have parameters of global diastolic worse function possibly secondary to intrinsic myocardial involvement. NT-ProBNP values at admission had strong discriminatory power to predict worse outcomes.

KEYWORDS

diastolic cardiac dysfunction, NT-proBNP, systolic cardiac dysfunction

Abbreviations: BROSJOD, Sant Joan de Deu bronchiolitis severity score; EF, ejection fraction; FIO₂, fraction of inspired oxygen; HFNC, high flow nasal cannula; HR, heart rate; IQR, interquartile range; LOS, length of stay; LV, left ventricle; MAPSE, mitral annular systolic excursion; MPI, myocardial performance index; MV, mechanical ventilation; NC, nasal cannula; NIV, noninvasive mechanical ventilation; NT-proBNP, N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide; PICU, pediatric intensive care unit; PPRS, positive pressure respiratory support; RSV, respiratory syncytial virus; RV, right ventricle; SF, shortening fraction; SO₂, oxygen saturation; S/F, oxygen saturation/fraction of inspired oxygen ratio; TAPSE, tricuspid annular systolic excursion; TDI, tissue Doppler imaging; TR, tricuspid regurgitation.

Iolanda Jordan and Joan Sanchez-de-Toledo contributed equally as co-senior authors.

1 | INTRODUCTION

Bronchiolitis is the most common lower respiratory tract infection in children under 2 years old, accounting for up to 18% of hospital admissions.¹ Of these, three-quarters require respiratory support in the form of noninvasive ventilation (NIV) or mechanical ventilation (MV).^{2,3} Up to 200,000 children die annually from bronchiolitis worldwide, making it the second leading cause of death in children under 1 year of age.¹ Respiratory syncytial virus (RSV) is the responsible agent in up to 75%–80% of cases.⁴

Extrapulmonary manifestations of bronchiolitis have been studied in the past.⁵ Cardiac arrhythmias and troponin leak associated with RSV bronchiolitis have been described, but overall, data about cardiac dysfunction during bronchiolitis is scant.^{6–11} Previous studies have focused on the evaluation of right ventricle (RV) function, suggesting RV dysfunction possibly secondary to pulmonary hypertension.^{10,12–14}

Both echocardiography and cardiac serum biomarkers are typically used to assess cardiovascular involvement in systemic diseases.^{15,16} N-terminal (NT)-pro-hormone B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), a nonactive pro-hormone with no known biological activity, is released into the bloodstream mainly by ventricular myocardial cells in response to cell stretching due to volume overload and is considered an indicator of heart failure. Some studies suggest that hypoxia-inducing pulmonary vasoconstriction and hypertension could also be responsible for the release of NT-proBNP.¹⁷

NT-proBNP bloodstream levels have been used to identify heart failure induced by respiratory distress.^{18,19} Moreover, several studies use elevated NT-proBNP values as an early predictor for poor outcomes in patients with acute lung disease in the absence of previous cardiac disease.^{15,20,21} This association might reflect some degree of masked cardiac dysfunction, which could be due to cardiopulmonary interactions.^{14,22}

We hypothesized that infants admitted to the hospital with moderate or severe bronchiolitis have cardiac dysfunction, primarily but not limited to the RV. Therefore, the main objective of this study was to analyze the existence of cardiac dysfunction in patients with bronchiolitis using echocardiographic parameters, and to determine if this dysfunction correlated with increased NT-proBNP levels. As a secondary objective, we sought to determine whether cardiac dysfunction, measured by echocardiography and NT-proBNP at admission, was associated with the severity of bronchiolitis.

2 | METHODS

This prospective cohort study included children under 1 year of age admitted to the hospital with a diagnosis of bronchiolitis between January 2019 and March 2020. Pre-existing pulmonary disease, genetic syndromes, congenital or acquired heart disease, and concomitant infections such as sepsis or pneumonia were considered exclusion criteria. Patients were included after obtaining consent from their parents or legal guardians. The study was approved by the

local Institutional Review Board and followed the recommendations of the Helsinki declaration (CEIC PIC-143-18).

Echocardiographic data obtained from age-matched healthy infant group enrolled during a routine heart murmur visit was used as the control group.

2.1 | Setting

The study was carried out at a pediatric tertiary-level hospital with 320 inpatients and 28 pediatric intensive care unit (PICU) beds.

2.2 | Clinical information and biological samples

Clinical data were collected from the patients' medical records and included: gender, age, weight and height, oxygen saturation (SO₂), requirement of nasal cannula (NC), high flow nasal cannula (HFNC), NIV, MV, duration of supplemental oxygen requirement and the maximum fraction of inspired oxygen (FiO₂) required at admission. The correlation between SO₂/FiO₂ (S/F) was calculated. Additional data recorded included: requirement of bronchodilators, diuretics, inotropic medications, and their duration, and hospital and ICU length of stay (LOS). Institutional PICU admission criteria included but were not limited to apnea, need for ventilatory support (NIV or MV), or associated severe systemic disease (seizures, low cardiac output, etc.).

Upon admission, patients were classified according to a previously validated bronchiolitis severity score (BROSJOD) as mild (0–5), moderate (6–10), and severe (11–16) corresponding to the patient's clinical status within the first hours of admission.²³ To further analyze patient outcomes, the cohort was divided into two groups based on the level of respiratory support required: those who needed high-level respiratory support (either NIV or MV), and those with no or low-grade respiratory support (NC and HFNC). Of note, HFNC is routinely administered on the inpatient ward during bronchiolitis season at our institution.

Plasma levels of NT-proBNP were measured in those children who required blood tests due to their clinical condition within the first 48 h of admission. NT-proBNP levels were analyzed by electrochemiluminescent immunoassay using the Alere NT-proBNP for Alinity and Reagent Kit.

2.3 | Echocardiography

Echocardiographic studies were performed using either a Philips iE33 xMatrix ultrasound system (Philips Healthcare) with a 2- to 10-MHz phased-array transducer or a Vivid IQ system (GE Medical Systems) with a 6S-RS or 3Sc-RS probe. Echocardiographic studies were carried out within the first 48 h of admission by the same operator following a standardized acquisition protocol.

Systolic function evaluation included heart rate (HR), right and left stroke volumes (SV) and ejection fraction (EF), cardiac output (CO), left ventricle (LV) shortening fraction (SF), tricuspid and mitral annular-plane systolic excursion (TAPSE and MAPSE, respectively), peak systolic myocardial velocities (S') and ejection times. The LV ejection fraction (LVEF) was measured by volumetry according to Simpson mode and in M mode in the long parasternal axis with the Teichholz method.^{24,25} The fractional area change (FAC) of the RV was calculated.²⁶

Diastolic function assessment included: ventricular inflow peak velocities in early diastole (E) and atrial contraction (A), E/A ratio and ventricular inflow timings, peak myocardial velocity in early diastole (E') and atrial contraction (A'), and early diastolic velocity ratio (E/E'). Systolic (S) and diastolic (D) velocities at the junction of the left atrium with the pulmonary veins were also measured.^{27,28} The isovolumic relaxation, isovolumic contraction, and ejection times were measured for the calculation of the myocardial performance index (MPI).²⁹

The presence of pulmonary hypertension (PH) was indirectly assessed by calculating the maximum velocity of regurgitation in those patients with tricuspid regurgitation (TR) and the LV eccentricity index (EI) in systole. PH was considered based on the presence of any of the following criteria: (i) TR velocity that allows to estimate more than 25 mmHg of pulmonary systolic pressure or (ii) $EI \geq 1.1$.^{30–33}

Echocardiographic data analysis was performed offline, blind from clinical data, using Philips IntelliSpace Cardiovascular, Koninklijke Philips N.V.[®]

2.4 | Database and statistical analysis

Data were anonymized and stored using the local institution license of REDCap electronic data capture tools.³⁴ Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics version 23 statistical package (IBM Corp.) and STATA v13 package. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages, and continuous variables as median and interquartile range (IQR). Although some values followed a normal distribution, the data were analyzed with nonparametric tests, using Chi-square or Fisher's exact test as appropriate to compare categorical variables and the Mann-Whitney U test for quantitative variables. Spearman's rank correlation coefficient (r_s) was used to assess the associations between NT-proBNP and echocardiographic and clinical parameters. Logistic regression was used to assess the predictive potential of selected variables, results were expressed with area under the curve (AUC), sensitivity (Se), and specificity (Sp), and confounding factors were considered. The cutoff points with the highest discriminatory power were assessed according to the Youden index. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

3 | RESULTS

3.1 | Demographics and patient characteristics

One hundred eighty-one patients were included, 77 (42%) of whom were female. The median age was 2 [1–4] months (34 (18%) were neonates <1 month of age), with a median weight of 5 [4.1–6.0] kg. The majority (89%) were RSV positive. According to the BROSJOD, 23 (12%) were mild cases, 124 (69%) were moderate, and 35 (19%) were severe. None of the included patients died.

Seventy-three patients (40%) required positive pressure respiratory support (PPRS) during hospitalization (high-level respiratory support), either NIV (55/73) or MV (18/73), and PPRS was initiated within the first 24 h of admission in 70 patients (NIV 66/70 and MV 4/70). Sixty-two patients (34%) required PICU admission. Three patients (1.6%) required inotropic support. The median PICU LOS was 6 [4–10.5] days, and the median hospital LOS was 9.5 [7–14] days.

The remaining 108 patients received low support with NC (56/108), HFNC (42/108), or no respiratory assistance (10/108). The median hospital LOS in this group was 4 [3–5.7] days. Table 1 analyzes the demographic characteristics and clinical data of each group.

3.2 | Echocardiographic findings

Echocardiographic data are shown in Table 2. Compared to healthy infants, patients with bronchiolitis had an overall preserved cardiac function; no statistically significant differences were found regarding systolic or diastolic function parameters.

Patients who required PPRS, when compared to controls, had worse RV systolic function measured by TAPSE (11 vs. 12.5 mm, $p = 0.002$), and worse RV diastolic function: trans tricuspid E and A wave (58 vs. 70 cm/seg, $p = 0.004$ and 59 vs. 65 cm/seg, $p = 0.04$, respectively) and TDI e' wave (9.5 vs. 11.1 cm/seg, $p = 0.03$). In addition, this group also demonstrated parameters of worse LV diastolic function including trans mitral E and TDI a' waves (77 vs. 83 cm/seg, $p = 0.02$ and 8.2 vs. 10.7 cm/seg, $p = 0.005$, respectively).

When comparing patients requiring PPRS to those with low or no respiratory support, there were no differences in LV ejection or shortening fraction, however, MAPSE (7.2 vs. 7.7, $p = 0.04$) and TDI s' wave (6.7 vs. 6.9, $p = 0.03$) were reduced in the more severe group. Regarding LV diastolic function, the rapid filling phase was more affected in the group with PPRS as measured by the velocity of the mitral TDI e' wave (8 vs. 8.8 cm/seg, $p = 0.002$). In concordance with this finding, the E wave in trans-mitral Doppler revealed lower velocity and the E/e' ratio trended higher (77 vs. 82 cm/seg, $p = 0.14$ and 9.7 vs. 8.8, $p = 0.1$, respectively). There was no difference in LV end-diastolic volume, E wave deceleration time, or E/A ratio between groups.

| Variable | High respiratory support (PPRS), <i>n</i> = 73 Median [IQR] | Low respiratory support (NC, HFNC, None), <i>n</i> = 108 Median [IQR] | <i>p</i> |
|-------------------------------------|--|--|----------|
| Weight (kg) | 4.6 [3.6–5.4] | 5.8 [4.4–7.3] | <0.001 |
| Age (months) | 1 [0–2] | 2 [1–5] | <0.001 |
| Sat O ₂ (%) at admission | 95 [92–97] | 96 [93–97] | 0.09 |
| BROSJOD | 9 [8–11] | 7 [6–8] | <0.001 |
| FiO ₂ (%) | 35 [30–40] | 24 [22–30] | <0.001 |
| S/F | 270 [246–313] | 393 [321–431] | <0.001 |
| PICU admission | 62 (85%) | 0 | – |
| Inotropic support | 3 (4%) | 0 | – |
| Diuretics | 9 (12%) | 0 | <0.001 |
| NIV duration (days) | 4 [3–5] | – | – |
| MV duration (days) | 9.5 [6–11] | – | – |
| LOS (days) | 9.5 [7–14] | 4 [3–5.7] | <0.001 |
| PICU LOS (days) | 6 [4–10.5] | – | – |
| Mortality | 0 | 0 | – |

Abbreviations: BROSJOD, Sant Joan de Deu Bronchiolitis Score; FiO₂, fraction of inspired oxygen; HFNC, high flow nasal cannula; IQR, interquartile range; LOS, length of stay; MV, mechanical ventilation; NC, nasal cannula; NIV, noninvasive ventilation; PICU, pediatric intensive care unit; PPRS, positive pressure respiratory support; SAFI, hemoglobin saturation/fraction of inspired oxygen relation; Sat O₂, oxygen hemoglobin saturation.

Regarding RV systolic function analysis, TAPSE values were significantly lower in those patients with high respiratory support (11 vs. 13 mm, $p < 0.001$), with lower velocities in the S wave of tricuspid TDI (9.3 vs. 10 cm/seg, $p = 0.005$). There were no differences in RV diastolic function. The complete echocardiographic analysis is described in Table 3.

There were no differences in the echocardiographic analysis between patients requiring NIV and MV.

3.3 | Pulmonary pressure assessment

In those patients with TR, the estimated pulmonary pressure was normal. LV EI was ≥ 1.1 in 50/160 (31%) cases. There was no difference in abnormal LV EI between high and low respiratory support groups (20/65 vs. 30/95, $p = 0.91$).

3.4 | NT-ProBNP value

NT-proBNP was measured in 47 patients, 37 of which belonged to the PPRS group. Patients requiring PPRS had increased NT-proBNP values compared to those with low respiratory support (1615 [763–3716] vs. 510 [243–1269] pg/ml; $p = 0.007$).

TABLE 1 Demographic and clinical data according to respiratory support requirements classification

NT-proBNP at admission had a negative correlation with both, TAPSE ($r_s = 0.496$, $p < 0.001$), and MAPSE ($r_s = 0.452$, $p < 0.001$) and a positive correlation with hospital LOS ($r_s = 0.553$, $p < 0.001$) and PICU LOS ($r_s = 0.401$, $p = 0.02$; Figure 1).

Considering patients under 2 months old that required PPRS, the NT-proBNP value at admission is a great tool to predict a duration of PPRS of 5 days or more, with an AUC = 0.86364 (95% CI: 0.67–0.96). The analysis was adjusted by age as a confounder factor. The cutoff point with the highest discriminatory power was 3582 pg/dl (Se of 80%, Sp of 77%; Figure 2). In patients older than 2 months there were no strong predictors of worse outcome.

4 | DISCUSSION

In this study, we have found that patients with moderate and severe bronchiolitis requiring high respiratory support have worse RV systolic function, parameters of worse RV and LV diastolic function, and higher NT-proBNP values within the first 48 h of admission. We also demonstrate that higher levels of NT-proBNP at admission have a discriminatory power to predict worse outcomes.

Similar to what previous studies have shown, our study found signs of worse RV function in severe cases of bronchiolitis that

TABLE 2 Echocardiographic analysis for patients and controls.

| Variable | Bronchiolitis patients, n = 181 Median [IQR] | Control group, n = 25 Median [IQR] | p | High respiratory support, n = 73 Median [IQR] | p |
|------------------------------|---|---------------------------------------|-------|--|-------|
| Age (months) | 2 [1–4] | 2 [1–4.5] | 0.11 | 1 [0–2] | 0.001 |
| <i>LV systolic function</i> | | | | | |
| LVEF (%) | 67 [63–71] | 67 [63–68] | 0.46 | 68 [63–73] | 0.3 |
| LVSF (%) | 35 [33–36] | 35 [32–38] | 0.58 | 35 [32–39] | 0.47 |
| Simpson (%) | 65 [60–69] | 62 [59–67] | 0.1 | 64 [60–70] | 0.1 |
| MAPSE (mm) | 7.6 [6.7–8.6] | 8.1 [7–9] | 0.18 | 6.5 [5.7–7.5] | 0.06 |
| TDI S (cm/seg) | 6.9 [5.9–7.9] | 6.8 [5.7–8.1] | 0.79 | 6.7 [5.6–7.4] | 0.27 |
| <i>LV diastolic function</i> | | | | | |
| TDI e' (cm/s) | 8.5 [7.3–12.8] | 8.7 [7.6–9.3] | 0.93 | 8 [6.7–8.9] | 0.21 |
| TDI a' (cm/s) | 8.3 [6.8–9.8] | 10.7 [7.7–12.8] | 0.003 | 8.2 [6.8–10] | 0.005 |
| Trans-mitral E (cm/s) | 80 [68–92] | 83 [76–98] | 0.07 | 77 [64–90] | 0.02 |
| Trans-mitral A (cm/s) | 68 [60–80] | 75 [60–92] | 0.15 | 67 [57–76] | 0.05 |
| Ratio E/A | 1 [0.9–1.1] | 0.99 [0.92–1.1] | 0.62 | 1.1 [1–1.3] | 0.78 |
| Ratio E/e' | 9.2 [7.9–10.9] | 9.3 [8.5–12.9] | 0.20 | 9.7 [8.4–10.9] | 0.49 |
| <i>RV systolic function</i> | | | | | |
| TAPSE (mm) | 12 [10–14] | 12.5 [11–14] | 0.17 | 11 [9.7–13] | 0.002 |
| TDI S (cm/s) | 9.8 [8.6–10.8] | 10 [8.3–11] | 0.91 | 9.3 [7.9–10.3] | 0.32 |
| <i>RV diastolic function</i> | | | | | |
| TDI e' (cm/s) | 9.7 [8.1–11.3] | 11.1 [8.6–13.2] | 0.09 | 9.5 [7.7–10.9] | 0.03 |
| TDI a' (cm/s) | 10.7 [8.4–13] | 11 [8.4–13] | 0.66 | 10.5 [8.6–12.3] | 0.53 |
| Trans-tricuspid E (cm/s) | 59 [51–67] | 70 [61–77] | 0.003 | 58 [51–65] | 0.004 |
| Trans-tricuspid A (cm/s) | 61 [53–73] | 65 [59–79] | 0.06 | 59 [51–70] | 0.04 |
| Ratio E/A | 0.95 [0.84–1.1] | 1 [0.8–1.1] | 0.57 | 0.97 [0.84–1.1] | 0.8 |
| Ratio E/e' | 6 [4.7–7.3] | 6.3 [4.5–8.3] | 0.67 | 6.4 [5.8–7.3] | 0.8 |

Abbreviations: IQR, interquartile range; LV, left ventricle; LVEF, left ventricle ejection fraction, LVSF, left ventricle shortening fraction; MAPSE, mitral annulus systolic excursion; PPRS, positive pressure respiratory support; RV, right ventricle, TAPSE, tricuspid annulus systolic excursion; TDI, tissue Doppler imaging.

required higher respiratory support. Thorburn et al. analyzed cardiac function in 34 ventilated children with severe bronchiolitis and described reduced RV function (measured by Tei index).¹² In addition, we found echocardiographic evidence of worse LV systolic function (lower MAPSE and TDI mitral's wave) in those patients requiring higher respiratory support but we did not confer clinical significance since other parameters of LV systolic function were normal and with no differences between groups.

Interestingly, to our knowledge, this is the first study showing LV diastolic compromise in patients with severe bronchiolitis. The utility of some echocardiographic parameters of left diastolic function, such as TDI e' mitral and the E/e' ratio, has been previously described in patients with acute systemic disease, and it has been previously

associated with a higher respiratory support requirement and difficult respiratory weanings.³⁵

Physiological diastolic dysfunction has been described in healthy infants. The LV relaxation capacity at birth is limited, prolonging the isovolumic relaxation time and compromising early ventricular filling. This pattern normalizes during the first 2 months of life, when significant ventricular filling changes from late diastole to early phase diastole. With echocardiography we can assess diastolic function by measuring transvalvular flow with pulsed Doppler (PW) or TDI, being the early phase of ventricular filling represented by the E wave and the rapid phase with A wave, considering normal E > A. Because of the age of our cohort, patients and controls alike had abnormal PW transmitral E/A ratio,

TABLE 3 Echocardiographic analysis according to respiratory support requirements classification.

| Variable | High respiratory support (PPRS), n = 73 Median [IQR] | Low respiratory support (NC, HFNC, None), n = 108 Median [IQR] | p |
|-------------------------------|---|---|--------|
| <i>LV systolic function</i> | | | |
| LVEF (%) | 68 [63–73] | 66 [63–71] | 0.39 |
| LVSF (%) | 35 [32–39] | 34 [32–39] | 0.70 |
| SIMPSON (%) | 64 [60–70] | 65 [60–69] | 0.57 |
| TDI S (cm/s) | 6.7 [5.6–7.4] | 6.9 [6–8.1] | 0.03 |
| MAPSE (mm) | 7.2 [6.2–8.7] | 7.7 [7–8.6] | 0.04 |
| MPI INDEX | 0.63 [0.55–0.68] | 0.62 [0.56–0.7] | 0.96 |
| <i>LV diastolic function</i> | | | |
| LV EDV (mm ³ /BSA) | 29.3 [26.3–33.8] | 28.1 [23.7–33.3] | 0.13 |
| LA EDV (mm ³ /BSA) | 14 [11.9–16.7] | 13.5 [12–16.6] | 0.46 |
| TDI e' (cm/s) | 8 [6.7–8.9] | 8.9 [7.5–10.7] | 0.002 |
| TDI a' (cm/s) | 8.2 [6.8–10] | 8.4 [6.9–9.7] | 0.97 |
| E wave DT (ms) | 120 [95–130] | 120 [103–130] | 0.10 |
| Trans mitral E (cm/s) | 77 [64–90] | 82 [71–92] | 0.14 |
| Trans mitral A (cm/s) | 67 [57–76] | 69 [62–83] | 0.06 |
| Ratio E/A | 1.1 [1–1.3] | 1.1 [1–1.2] | 0.98 |
| Ratio E/e' | 9.7 [8.4–10.9] | 8.8 [7.6–10.8] | 0.19 |
| Ratio S/D | 1 [0.84–1.18] | 1 [0.89–1.16] | 0.69 |
| <i>RV systolic function</i> | | | |
| TAPSE (mm) | 11 [9.7–13] | 13 [11.0–14] | <0.001 |
| FAC (%) | 0.51 [0.45–0.58] | 0.52 [0.44–0.56] | 0.73 |
| TDI S (cm/s) | 9.3 [7.9–10.3] | 10 [9.3–11] | 0.005 |
| <i>RV diastolic function</i> | | | |
| TDI e' (cm/s) | 9.5 [7.7–10.9] | 9.8 [8.4–11.5] | 0.21 |
| TDI a' (cm/s) | 10.5 [8.6–12.3] | 10.7 [9–13] | 0.49 |
| Trans tricuspid E (cm/s) | 58 [51–65] | 60 [50–69] | 0.8 |
| Trans tricuspid A (cm/s) | 59 [51–70] | 63 [54–74] | 0.4 |
| Ratio E/A | 0.97 [0.84–1.1] | 0.95 [0.85–1.1] | 0.55 |
| Ratio E/e' | 6.4 [5.8–7.3] | 5.7 [4.5–7.2] | 0.04 |
| <i>Pulmonary hypertension</i> | | | |
| LV EI systolic | 1.06 [1–1.14] | 1.06 [1–1.13] | 0.67 |
| LV EI ≥ 1.1 | 20/65 | 30/95 | 0.91 |

Abbreviations: BSA, body surface area; DT, deceleration time; EDV, end-diastolic volume; EI, eccentricity index; FAC, fractional area change; IQR, interquartile range; LA, left atrium; LV, left ventricle; LVEF, left ventricle ejection fraction; LVSF, left ventricle shortening fraction; MAPSE, mitral annulus systolic excursion; MPI, myocardial performance index; PPRS, positive pressure respiratory support; RV, right ventricle; TAPSE: tricuspid annulus systolic excursion; TDI, tissue Doppler imaging.

as expected.²⁹ In turn, elevated HR due to young age, acute disease, and treatment in most cases, shorten the period of diastole, compromising even more the rapid ventricular filling, and in many cases, the E and A waves are fused. In this situation,

Doppler's assessment of E wave deceleration time was not always measurable or representative in this young cohort.

The literature maintains that the analysis of TDI is very sensitive in discriminating differences in diastolic function at this age³⁶ In our

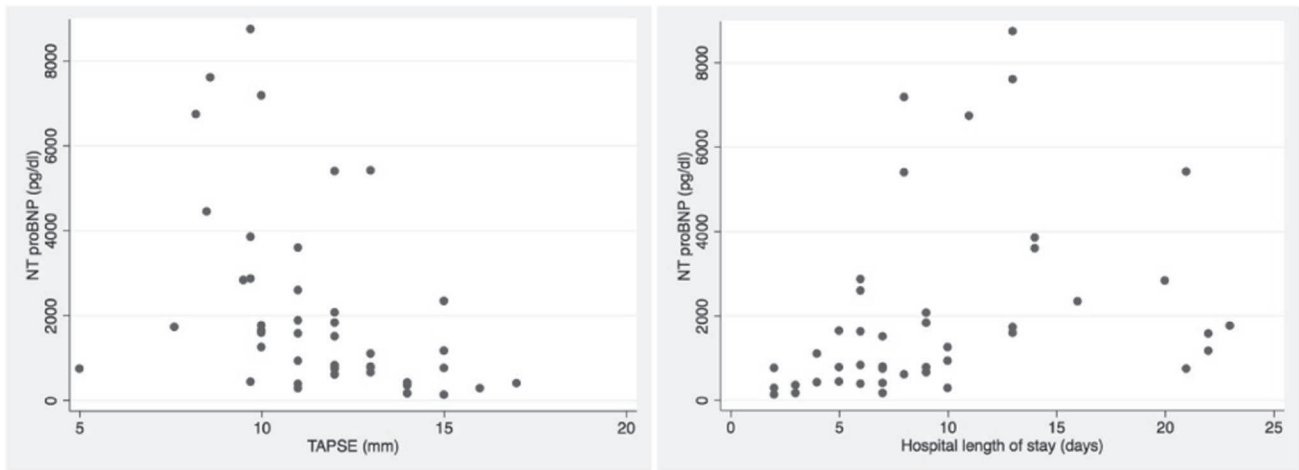


FIGURE 1 Correlation graphics for NT proBNP/TAPSE and NT proBNP/LOS.

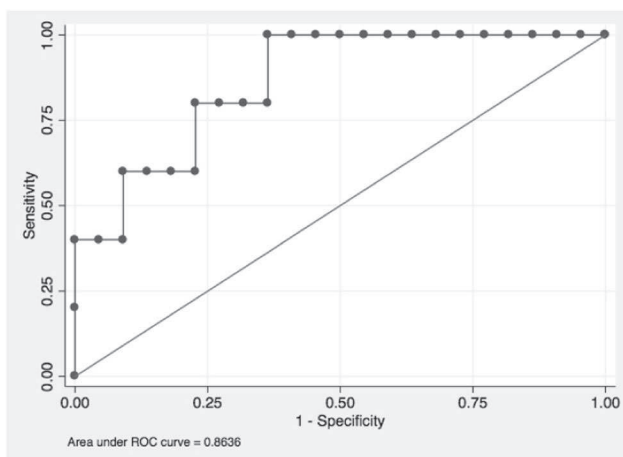


FIGURE 2 ROC curve with NT proBNP values predicting PPRS longer than 5 days in children under 2 months of age.

cohort, LV early filling velocities in TDI between patients and controls was significantly worse. Therefore, we infer that TDI measurements could be specific in discriminating the level of dysfunction contributed by the acute disease. These results allow us to establish that milder cases of bronchiolitis present with almost normal cardiac function. In contrast, patients with severe bronchiolitis show parameters of worse cardiac function. Therefore, all patients with bronchiolitis should be rigorously evaluated at admission by comprehensive echocardiography to best predict the clinical course and tailor the therapeutical strategy in those with worse echocardiographic parameters.

Previous investigators have demonstrated the association between elevated values of the NT-proBNP and acute pulmonary involvement in patients without pre-existing heart disease. Some studies confer an early predictive value of clinical worsening of patients.^{14,20,21} These findings are confirmed in our patients with bronchiolitis, with NT-proBNP being significantly higher in patients requiring PPRS. There is

also a strong positive correlation between the initial NT-proBNP value and LOS and a negative correlation with TAPSE.

The mechanism of cardiac dysfunction could be explained by myocardial injury secondary to hypoxia and release of inflammatory mediators.³⁷⁻³⁹ Likewise, left diastolic dysfunction could contribute to an increase in pulmonary pressure, triggering an increase in the synthesis and release of NT-proBNP. Although previous investigators have associated cardiac dysfunction with pulmonary hypertension, in our cohort, we were not able to confirm this association since we found no differences in pulmonary pressure assessment between groups. Even though almost one third of patients had parameters suggesting PH, this finding was not associated with adverse clinical outcomes.

This study was limited by its nature as a single-center study with a relatively small sample, though we were able to report significant differences among groups. Furthermore, NT-proBNP values were only available in severely ill patients; therefore, this finding might be not generally applicable for milder cases. A larger sample size, inclusive of all patient groups and controls, would be helpful to clarify the results as well as determine the predictive value of this biomarker in patients older than 2 months.

5 | CONCLUSIONS

Patients with severe bronchiolitis requiring PPRS have worse cardiac function measured by echocardiography and NT-ProBNP values. NT-proBNP values at admission had strong discriminatory power to predict worse outcomes in patients under 2 months of age.

Moreover, this study shows that patients with severe bronchiolitis have signs of LV diastolic worse function. A comprehensive echocardiogram, including a systematic assessment of diastolic function, and NT-proBNP measurement should be carefully considered in all patients with bronchiolitis since it can help to identify patients at risk of deterioration and to foster a more tailored treatment strategy.

Future studies should focus on determining whether cardiac compromise reflects a direct myocardial viral effect. Understanding the underlying mechanisms of cardiac dysfunction in patients with bronchiolitis will contribute to improve treatment strategy and prevent deterioration.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Maria L. Rossi: Conceptualization; investigation; funding acquisition; writing – original draft; methodology; visualization; writing – review and editing; software; formal analysis; project administration; data curation; resources. **Stephanie M. Hadley:** Conceptualization; investigation; funding acquisition; methodology; validation; writing – review and editing; software; supervision; resources. **Paula C. Randanne:** Funding acquisition; methodology; validation; visualization; software; formal analysis; resources; data curation. **Maria C. Escobar-Díaz:** Methodology; validation; visualization; writing – review and editing; supervision; resources. **Marta C. Camprubi:** Validation; visualization; writing – review and editing; software; formal analysis; project administration; supervision; resources; data curation; methodology. **Iolanda Jordan:** Methodology; validation; writing – review and editing; project administration; data curation; supervision; resources; conceptualization; formal analysis. **Joan Sanchez-de-Toledo:** Conceptualization; methodology; validation; writing – review and editing; formal analysis; project administration; resources; supervision; data curation.

ACKNOWLEDGMENT

The funding information is not available.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

ORCID

Maria L. Rossi  <https://orcid.org/0000-0002-2305-9254>

REFERENCES

- Midulla F, Petrarca L, Frassanito A, Di Mattia G, Zicari AM, Nenna R. Bronchiolitis clinics and medical treatment. *Minerva Pediatr.* 2018;70(6):600-611. doi:10.23736/S0026-4946.18.05334-3
- Wolfler A, Raimondi G, Pagan de Paganis C, Zoia E. The infant with severe bronchiolitis: from high flow nasal cannula to continuous positive airway pressure and mechanical ventilation. *Minerva Pediatr.* 2018;70(6):612-622. doi:10.23736/S0026-4946.18.05358-6
- Habra B, Janahi IA, Dauleh H, Chandra P, Vetan A. A comparison between high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in the management of infants and young children with acute bronchiolitis in the PICU. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(2):455-461. doi:10.1002/ppul.24553
- Rossi GA, Colin AA. Respiratory syncytial virus-host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(4):320-331. doi:10.1111/pai.12716
- Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection—a systematic review. *Crit Care.* 2006;10(4):R107. doi:10.1186/cc4984
- Playfor SD, Khader A. Arrhythmias associated with respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Anaesth.* 2005;15(11):1016-1018. doi:10.1111/j.1460-9592.2005.01580.x
- Esposito S, Salice P, Bosis S, et al. Altered cardiac rhythm in infants with bronchiolitis and respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis.* 2010;10:305. doi:10.1186/1471-2334-10-305
- Checchia PA, Appel HJ, Kahn S, et al. Myocardial injury in children with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Crit Care Med.* 2000;1(2):146-150. doi:10.1097/00130478-200010000-00010
- Clark SJ, Eisenhut M, Sidaras D, Hancock SW, Newland P, Thorburn K. Myocardial injury in infants ventilated on the paediatric intensive care unit: a case control study. *Crit Care.* 2006;10(5):R128. doi:10.1186/cc5040
- Eisenhut M, Sidaras D, Johnson R, Newland P, Thorburn K. Cardiac troponin T levels and myocardial involvement in children with severe respiratory syncytial virus lung disease. *Acta Paediatr.* 2004;93(7):887-890.
- Moynihan JA, Brown L, Sehra R, Checchia PA. Cardiac troponin I as a predictor of respiratory failure in children hospitalized with respiratory syncytial virus (RSV) infections: a pilot study. *Am J Emerg Med.* 2003;21(6):479-482. doi:10.1016/s0735-6757(03)00163-3
- Thorburn K, Eisenhut M, Shauq A, Narayanswamy S, Burgess M. Right ventricular function in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(1):46-53.
- Kimura D, McNamara IF, Wang J, Fowke JH, West AN, Philip R. Pulmonary hypertension during respiratory syncytial virus bronchiolitis: a risk factor for severity of illness. *Cardiol Young.* 2019;29(5):615-619. doi:10.1017/S1047951119000313
- Rodriguez-Gonzalez M, Perez-Reviriego AA, Castellano-Martinez A, Lubian-Lopez S, Benavente-Fernandez I. Left ventricular dysfunction and plasmatic NT-proBNP are associated with adverse evolution in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Diagnostics.* 2019;9(3):85. doi:10.3390/diagnostics9030085
- Edwards KD, Tighe MP. How to use N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in assessing disease severity in bronchiolitis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2020;105(5):282-288. doi:10.1136/archdischild-2019-316896
- Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, et al. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence. *Heart Fail Rev.* 2014;19(4):421-438. doi:10.1007/s10741-014-9447-6. Erratum in: *Heart Fail Rev.* 2014;19(4):565.
- Li J, Ye H, Zhao L. B-type natriuretic peptide in predicting the severity of community-acquired pneumonia. *World J Emerg Med.* 2015;6(2):131-136. doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2015.02.008
- Sahingozlu T, Karadas U, Eliacik K, et al. Brain natriuretic peptide: the reason of respiratory distress is heart disease or lung disease. *Am J Emerg Med.* 2015;33(5):697-700. doi:10.1016/j.ajem.2015.02.005
- Vulevic B, Cowley C. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress. *J Pediatr.* 2005;147(5):710-711. doi:10.1016/j.jpeds.2005.08.056
- Reel B, Oishi PE, Hsu JH, et al. Early elevations in B-type natriuretic peptide levels are associated with poor clinical outcomes in pediatric acute lung injury. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(11):1118-1124. doi:10.1002/ppul.21111
- Anil M, Göç Z, Avcı R, et al. B-type natriuretic peptide is a useful biomarker predicting disease severity in children with isolated bronchiolitis in the emergency department. *Turk J Pediatr.* 2017;59(5):561-569. doi:10.24953/turkped.2017.05.009

22. Rodriguez-Gonzalez M, Perez-Reviriego AA, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM. The assessment of myocardial strain by cardiac imaging in healthy infants with acute bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics*. 2020;10(6):382. doi:10.3390/diagnostics10060382
23. Balaguer M, Alejandro C, Vila D, et al. Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu: BROSJOD Score, validation and usefulness. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(4):533-539. doi:10.1002/ppul.23546
24. Dragulescu A, Mertens LL. Developments in echocardiographic techniques for the evaluation of ventricular function in children. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010;103(11-12):603-614. doi:10.1016/j.acvd.2010.09.004
25. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(5):465-495. Quiz 576-7. doi:10.1016/j.echo.2010.03.019
26. Kamra K, Punn R. Role of echocardiography in the assessment of right ventricular function in the pediatric population. *Paediatr Anaesth*. 2019;29(5):530-538. doi:10.1111/pan.13641
27. Kindermann M. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(21):2686. Author reply 2686-7. doi:10.1093/eurheartj/ehm379
28. Cantinotti M, Lopez L. Nomograms for blood flow and tissue Doppler velocities to evaluate diastolic function in children: a critical review. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):126-141. doi:10.1016/j.echo.2012.11.017
29. Frommelt PC. Diastolic ventricular function assessment. In: Lai WW, Mertens LL, Cohen MS, Geva T, eds. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease From Fetus to Adult*, 2009:95-116.
30. Huttin O, Voilliot D, Mandry D, Venner C, Juillièrè Y, Selton-Suty C. All you need to know about the tricuspid valve: tricuspid valve imaging and tricuspid regurgitation analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(1):67-80. doi:10.1016/j.acvd.2015.08.007
31. Levy PT, Patel MD, Groh G, et al. Pulmonary artery acceleration time provides a reliable estimate of invasive pulmonary hemodynamics in children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(11):1056-1065. doi:10.1016/j.echo.2016.08.013
32. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Echocardiography*. 2015;32(Suppl 1):S23-S37. doi:10.1111/echo.12283
33. Abraham S, Weismann CG. Left ventricular end-systolic eccentricity index for assessment of pulmonary hypertension in infants. *Echocardiography*. 2016;33(6):910-915. doi:10.1111/echo.13171
34. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-381. doi:10.1016/j.jbi.2008.08.010
35. Sanfilippo F, Corredor C, Arcadipane A, et al. Tissue Doppler assessment of diastolic function and relationship with mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017;119(4):583-594. doi:10.1093/bja/aex254
36. Homma Y, Hayabuchi Y, Terada T, Inoue M, Mori K. Early diastolic left ventricular relaxation in normal neonates is influenced by ventricular stiffness and longitudinal systolic function. *Int Heart J*. 2018;59(1):149-153. doi:10.1536/ihj.17-125
37. Milinković I, Polovina M, Simeunović DS, Ašanin M, Seferović PM. Oxidative stress and inflammation in heart failure: the best is yet to come. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(5):490-493. doi:10.1177/2047487319900294
38. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014;35(40):2797-2815. doi:10.1093/eurheartj/ehu204
39. Ayoub KF, Pothineni NVK, Rutland J, Ding Z, Mehta JL. Immunity, inflammation, and oxidative stress in heart failure: emerging molecular targets. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(5-6):593-608. doi:10.1007/s10557-017-6752-z

How to cite this article: Rossi ML, Hadley SM, Randanne PC, et al. Cardiac function in bronchiolitis: Not only a right ventricle matter. *Pediatr Pulmonol*. 2022;1-9. doi:10.1002/ppul.26199

Segundo artículo:

Echocardiographic markers of mild pulmonary hypertension are not correlated with worse respiratory outcomes in infants with bronchiolitis.

M.L. Rossi, M.C. Escobar-Diaz, S.M. Hadley, P.C. Randanne,

J. Sánchez-de-Toledo, I. Jordan.

Artículo publicado en:

Pediatric Cardiology. 2023;44(1):237-244.

<http://doi:10.1007/s00246-022-03043-3>

Resumen del segundo artículo

INTRODUCCIÓN

Este trabajo se centró en el estudio indirecto de la presión pulmonar mediante ecocardiografía en niños menores de un año ingresados con diagnóstico de bronquiolitis entre enero del 2019 y marzo del 2020. Se consideraron los mismos criterios de exclusión que en el primer artículo. Todos los pacientes fueron incluidos luego de que sus padres o tutores firmaran el consentimiento informado.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Sant Joan de Déu de Esplugues de Llobregat., un hospital universitario de referencia para el terciarismo que cuenta con una capacidad para asumir 320 pacientes hospitalizados y 28 camas de cuidados intensivos pediátricos.

Los datos demográficos, clínicos y analíticos se obtuvieron de las historias clínicas y se realizó a todos los pacientes un ecocardiograma funcional dentro de las primeras 48 horas de ingreso hospitalario. En esta ecografía se estudiaron fundamentalmente parámetros que estiman la presión pulmonar sistólica, entre ellos: la velocidad máxima de insuficiencia tricuspídea utilizando la forma simplificada de la ecuación de Bernoulli, el ratio entre el tiempo de aceleración y tiempo de eyección del VD (TA/TE), el tiempo de relajación isovolumétrica del VD (TRIV), el índice de excentricidad (IE) y la presencia de una muesca en el flujo del tracto de salida del VD. Para discriminar la incidencia de HTP con mayor exactitud definimos como HTP la presencia de al menos dos parámetros alterados.

Los parámetros de presión pulmonar se compararon con datos del estado clínico y analíticas al ingreso, datos ecográficos de función cardíaca y con la evolución del cuadro clínico.

Se utilizó la base de datos REDCap *electronic data capture* y el análisis estadístico se realizó mediante IBM SPSS *Statistics version 23 statistical package* (IBM Corp.) y STATA *v13 package*.

RESULTADOS

1. Datos demográficos

Se incluyeron 169 pacientes, 57% de sexo femenino, mediana de edad de 2 meses. El 40% fueron casos “moderados-graves” que requirieron asistencia respiratoria con presión positiva, y el 60% fueron casos leves.

2. Datos ecográficos

Menos del 10% de la cohorte presentó una insuficiencia tricuspídea aceptable para ser evaluada y en todos los casos la presión pulmonar estimada fue normal. No hubo diferencias entre los casos “moderados-graves” versus casos “leves” en el análisis individual de cada parámetro de presión pulmonar, tanto en la comparación de medianas como en el porcentaje de pacientes con valores alterados.

Veinte dos pacientes, 13% de la cohorte, fueron considerados pacientes sugestivos de tener HTP al tener al menos dos parámetros ecográficos alterados de presión pulmonar. No hubo diferencias entre el grupo de pacientes con HTP y el resto de los pacientes en cuando a la edad, el valor de BROSJOD al ingreso, los valores de NT proBNP o los parámetros ecográficos de función cardíaca. Los pacientes con HTP tampoco presentaron una peor evolución clínica valorada en necesidad de asistencia respiratoria con presión positiva, ingreso a UCIP o mayor estadía hospitalaria.

No se encontró correlación entre el ratio TA/TE y las medidas de TAPSE, valores de NT proBNP o días totales de hospitalización. Tampoco se pudo demostrar que el ratio TA/TE tuviera un valor predictivo de peor evolución.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En nuestra cohorte, se observó que un 13% de los casos presentaron datos sugestivos de cursar con HTP, sin embargo, no se consiguió establecer que este grupo de pacientes presentara un peor estado al ingreso, datos de peor función cardíaca o un curso más grave de su enfermedad.

La ratio TA/TE se consideró un marcador ecográfico muy sensible y el que mejor se correlacionaba con los valores de presión pulmonar estimados en cateterismo. Sin embargo, no se le pudo conferir un poder predictivo de peor evolución ni se consiguió demostrar su correlación con marcadores de gravedad clínicos, analíticos o ecográficos.



Echocardiographic Markers of Mild Pulmonary Hypertension are not Correlated with Worse Respiratory Outcomes in Infants with Bronchiolitis

Maria Lucia Rossi^{1,2} · Maria Clara Escobar-Diaz^{1,2} · Stephanie Marie Hadley³ · Paula Cecilia Randanne¹ · Joan Sanchez-de-Toledo^{1,2,4} · Iolanda Jordan^{5,6,7}

Received: 24 August 2022 / Accepted: 1 November 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2022

Abstract

Pulmonary hypertension has been reported as a crucial factor in the pathophysiology of severe bronchiolitis. The aim of this study was to evaluate pulmonary artery pressure (PAP) in patients with bronchiolitis and to analyze their correlation with clinical outcomes. This prospective cohort study examined children admitted for bronchiolitis. PAP was assessed by right ventricle (RV) acceleration/ejection time ratio (AT/ET), isovolumic relaxation time, eccentricity index, and the presence of a pulmonary systolic notch. Pulmonary hypertension (PH) was considered if at least two altered parameters were present. Severity of clinical course was established by higher N-terminal (NT)-prohormone BNP (NT-proBNP) values, the need for positive pressure respiratory support (PPRS), and the duration of hospital admission. One hundred sixty-nine children were included in analysis. Sixty-eight patients (40%) required PPRS, and those patients had increased NT-proBNP values and worse tricuspid annular systolic excursion (TAPSE) compared to mild cases ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). Twenty-two (13%) cases had at least two altered parameters of PAP and met criteria for presumed PH, with no differences in NT-proBNP values, TAPSE, need for PPRS or hospital length of stay compared to normal PAP group ($p = 0.98$, $p = 0.07$, $p = 0.94$ and $p = 0.64$, respectively). We found no correlation between altered RV AT/ET and worse cardiac function, NT-proBNP values or hospital length of stay. In our cohort, the presence of echocardiographic findings of PH were not associated with worse clinical outcomes. Patients with severe bronchiolitis had higher values of NT-proBNP but, interestingly, no clear association with PH.

Keywords Bronchiolitis · Pulmonary hypertension · Cardiac function · Right ventricle · NT-proBNP

Abbreviations

| | | | |
|---------|--|-------|-----------------------------------|
| AT | Acceleration time | EI | Eccentricity index |
| BiPAP | Bi-level positive airway pressure | ET | Ejection time |
| BROSJOD | Bronchiolitis Score of San Joan de Deu | HFNC | High-flow nasal cannula |
| CPAP | Continuous positive airway pressure | IVRT | Isovolumic relaxation time |
| | | LOS | Length of stay |
| | | LV | Left ventricle |
| | | MAPSE | Mitral annular systolic excursion |

Joan Sanchez-de-Toledo and Iolanda Jordan have contributed equally as co-senior authors.

✉ Maria Lucia Rossi
lucia.rossi@sjd.es

¹ Department of Pediatric Cardiology, Sant Joan de Deu Hospital, Passeig de Sant Joan de Déu, 2, Esplugues de Llobregat, 08950 Barcelona, Spain

² Cardiovascular Research Group, Sant Joan de Déu Research Institute, Barcelona, Spain

³ Department of Pediatrics, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA

⁴ Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA

⁵ Pediatric Intensive Care Unit. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

⁶ Institut de Recerca Sant Joan de Déu, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁷ Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain

Published online: 19 November 2022

Springer

| | |
|-----------|---|
| MV | Mechanical ventilation |
| NC | Nasal cannula |
| NIV | Non-invasive ventilation |
| NT-proBNP | N-terminal fraction of pro-B-type natriuretic peptide |
| PICU | Pediatric intensive care unit |
| PPRS | Positive pressure respiratory support |
| PH | Pulmonary hypertension |
| PAP | Pulmonary Artery pressure |
| RSV | Respiratory syncytial virus |
| RV | Right ventricle |
| RVOT | Right ventricle outflow tract |
| TAPSE | Tricuspid annular systolic excursion |
| TDI | Tissue Doppler imaging |
| TVRJ | Tricuspid valve regurgitation jet |

Introduction

Bronchiolitis is the most common cause of admission to the pediatric intensive care unit (PICU) due to respiratory failure in infancy and the second leading cause of death in children under 12 months. Up to 18% of pediatric hospitalizations involve bronchiolitis [1, 2]. Almost all hospitalized children require some form of respiratory support; modalities such as bi-level positive airway pressure (BiPAP), continuous positive airway pressure (CPAP), and high-flow nasal cannula (HFNC) are increasingly being used to treat infants with bronchiolitis. [3–5]. By far the most common viral cause continues to be respiratory syncytial virus (RSV) [6].

Pulmonary hypertension (PH) has been observed in moderate-to-severe bronchiolitis in up to 75% of cases [7]. Congenital heart disease, chronic lung disease, prematurity, and Trisomy 21 are known risk factors for developing or worsening preexistent PH in the setting of bronchiolitis [8, 9]. However, several studies report PH in previously healthy infants as well [1, 10–12].

Even in cases where PH has been reported as mild, some studies have shown association with severe clinical courses, including longer length of stay, increased levels of N-terminal fraction of pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and impaired gas exchange [8–14]. Interestingly, other investigators found no relation between PH and poor outcomes [11, 15].

Pulmonary artery pressure can only be truly measured by invasive hemodynamic tools. However, echocardiography is the most important non-invasive instrument to estimate PH [16–18]. An important limitation in nearly all previous studies is that assessment of pulmonary pressure by tricuspid valve regurgitation jet (TVRJ) velocity is not always possible due to the low rate of an appropriate TVRJ (2 to 50% of cases) [9]. As a result, more recent studies have utilized parameters such as right ventricle (RV) acceleration

time (AT) and left ventricle (LV) eccentricity index (EI) to approximate pulmonary pressures, regardless of TVRJ presence [15, 19–21].

The main objective of this study was to estimate the presence of pulmonary hypertension in a large cohort of patients with bronchiolitis using multiple echocardiographic parameters, and to determine correlation, if any, with severity of clinical course.

Methods

This was a prospective cohort study of children under 12 months of age admitted with bronchiolitis to a pediatric tertiary-level hospital between January 2019 and March 2020. Exclusion criteria included genetic syndromes, prematurity, pre-existing pulmonary disease including pulmonary hypertension, congenital or acquired heart disease, and concomitant infections such as sepsis or pneumonia. The study was approved by the local Institutional Review Board and followed the recommendations of the Helsinki declaration (CEIC PIC-143–18). Consent was obtained from parents or legal guardians of patients prior to inclusion.

Setting

The study was performed at a pediatric tertiary-level hospital with 320 inpatient and 28 PICU beds in Barcelona, Spain.

Clinical Information and Biological Samples

All clinical data were extracted from the patients' medical records. Bronchiolitis Score of San Joan de Deu (BROS-JOD), a validated bronchiolitis severity score, was used to categorize the clinical status of patients within the first hours of admission as mild (0–5), moderate (6–10), and severe (> 10) [22]. Patients were further grouped by respiratory support requirements, with severe cases requiring non-invasive ventilation (NIV), including CPAP and BiPAP, or mechanical ventilation (MV), and mild cases requiring no assistance, nasal cannula (NC), or HFNC. PICU admission criteria included apnea, most cases of high-level ventilatory support requirement (NIV or MV), or associated severe systemic disease (seizures, low cardiac output, etc.). Notably, at the study institution, HFNC and occasionally CPAP are typically administered on the inpatient floor during bronchiolitis season.

Plasma levels of NT-proBNP were analyzed by electrochemiluminescent immunoassay kit: Alere NT-proBNP for Alinity and Reagent Kit. These measurements were only performed on children who required blood samples due to their clinical status within the first 48 h of admission. The normal NT-proBNP value was established according to

published data for patients of comparable ages to those in our study, with a normal median of 141 pg/ml and a 95th% upper limit of normal of 646 pg/ml [23]. We considered “altered NT-proBNP values” those above 646 pg/ml.

Severity of clinical course was established by elevated NT-proBNP values, worse cardiac function, the need for positive pressure respiratory support (PPRS), and the duration of hospital admission.

Echocardiography

An echocardiogram was performed within the first 48 h of admission. At the time the exam was performed, all patients in the PPRS group were already utilizing the given support (NIV or MV). A Philips iE33 xMatrix ultrasound system (Philips Healthcare, Andover, MA, USA) with a 2–10-MHz phased-array transducer or a Vivid IQ system (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) with a 6S-RS or 3Sc-RS probe were used for all echocardiographic studies. For consistency of results, the same examiner performed all echocardiograms following a standardized protocol.

Pulmonary artery pressure (PAP) was indirectly assessed with multiple echocardiographic parameters. Systolic PAP was estimated by calculating the maximum velocity TVRJ in min/sec using the simplified form of Bernoulli's equation and an estimate of the right atrium pressure (RAP): $sPAP = 4 \times TVR^2 + RAP$ [17, 24]. The RV AT was measured in a pulsed wave (PW) doppler measurement with the sample just below the pulmonic cusp in the RV outflow tract (RVOT) [25]. Since high heart rates may reduce accuracy, the AT/ejection time (ET) ratio was used [17, 26]. This ratio has been defined as the most sensitive parameter, considering an AT/ET ratio < 0.3 suggestive of PH [9, 16, 17, 20]. The presence of a pulmonary systolic notch in the PW Doppler at the RVOT was considered a marker of raised PAP [21, 27]. The isovolumic relaxation time (IVRT) of the RV was measured using tissue doppler imaging (TDI) with the sample positioned at the lateral tricuspid valve annulus; a value < 40 ms was considered to have high negative predictive value for PH [27, 28]. The LV EI was measured at end-systole and end-diastole in a short-axis view at the mid-LV level; a measurement ≥ 1.1 was defined as abnormal [10, 25, 29].

Since all these parameters individually are non-specific and not always measurable in each patient, we considered high PAP for the purposes of this study as having at least two altered parameters, similar to definitions used in the previous studies [25, 30].

Cardiac function evaluation included LV ejection fraction (EF) and shortening fraction (SF) calculated with the Simpson method and M-mode. Tricuspid and mitral annular-plane systolic excursion were also obtained using an apical 4 chambers view with an M-mode line at the lateral annulus

(TAPSE and MAPSE, respectively). RV functional assessment also included end-diastolic volume, end-systolic volume, and fractional area change (FAC) measured in apical 4 chambers view [31, 33].

Echocardiographic data analysis was performed offline, blind from clinical data, using Philips IntelliSpace Cardiovascular, Koninklijke Philips N.V.®

Database and Statistical Analysis

REDCap electronic data capture tool was used for all data storage and anonymization. IBM SPSS Statistics version 23 statistical package (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used to perform the statistical analysis.

Medians and interquartile ranges (IQRs) were calculated for continuous variables, and categorical variables were expressed as frequencies and percentages. The data were analyzed with non-parametric tests using the Mann–Whitney *U* test for quantitative variables. For categorical variables, the Chi-Square test or Fisher's exact test was used, as appropriate. To assess the risk of poor clinical outcome, we calculated odds ratios and 95% confidence intervals (CI). Logistic regression was used to assess the predictive potential of selected variables; results were expressed as area under the curve (AUC), sensitivity (Se), and specificity (Sp), and confounding factors were considered. Spearman's rank correlation coefficient (r_s) was used to assess the associations between AT/ET values with echocardiographic and clinical parameters. A *p* value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Patient Characteristics

One hundred sixty-nine patients were included, 97 (57%) of whom were male. The median age was 2 months [1–4 months] and 36 (21%) patients were neonates (< 1 month of age). Median weight was 7 kg [5–8]. The majority (89%) tested positive for RSV. On admission, 22 patients (13%) were mild cases, 115 (68%) moderate, and 32 (19%) severe according to the BROSJOD score. None of the included patients died.

Sixty-eight patients (40%) required PPRS during hospitalization (NIV (51/68) or MV (17/68)). Fifty-eight patients (34%) required PICU admission. Three patients (1.7%) required inotropic support. None of the patients received PH treatment. The median PICU length of stay (LOS) was 6 days [4–11 days] and the median hospital LOS was 11 days [8–15 days].

One hundred and one patients were considered mild cases and received support with NC (52/101), HFNC (39/101), or

no respiratory assistance (10/101) with a median hospital LOS of 4 days [3–6 days]. Table 1 shows the demographic characteristics and clinical data of each group.

NT-ProBNP Data

NT-proBNP was measured in 45 patients, 36 of which belonged to the PPRS group. Those requiring PPRS had increased NT-proBNP values compared to those with low respiratory support (86% with values > 646 pg/ml vs 33%; $p = < 0.001$).

Echocardiographic Data

Less than 10% of the cohort had a quantifiable TVRJ, and all values able to be measured were within normal range (lower than 25 mmHg). AT/ET was measured in 148 patients (87%), and for 53/148 (36%) the ratio was lower than 0.3. Only 7 (4%) patients showed a notch in the RVOT PW Doppler. RV IVRT was > 40 ms in 14 patients (10%) and LV EI was considered altered in 50/160 cases (31%). Ninety-six patients (57%) had at least one parameter altered, but only 22 (13%) had more than one abnormal parameter. The most frequent combination of two altered parameters was AT/ET lower than 0.3 and $EI \geq 1.1$ (14/22, 63%).

When comparing patients requiring PPRS to those with little or no respiratory support, there were no differences in any of the PAP parameters analyzed.

Table 1 Demographic and clinical data according to respiratory support requirements

| Variable | PPRS <i>n</i> = 68 Median [IQR] | NC, HFNC, None <i>n</i> = 101 Median [IQR] | <i>p</i> value |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--|----------------|
| Weight (Kg) | 5 [3–6.5] | 7 [6.1–8] | <0.001 |
| Age (months) | 1 [0–2] | 2 [1–4.7] | <0.001 |
| BROSJOD | 9 [8–11] | 7 [6–8] | <0.001 |
| Sat O ₂ (%) at admission | 95 [92–97] | 95 [92–97] | 0.21 |
| FiO ₂ (%) | 35 [30–40] | 24 [21–28] | <0.001 |
| NT-proBNP > 649 pg/ml | 31/36 | 3/9 | <0.001 |
| PICU admission | 58(85%) | 0 | – |
| Inotropic support | 3 (4%) | 0 | – |
| PICU LOS (days) | 6 [4–11] | – | – |
| LOS (days) | 11 [8–15] | 4 [3–6] | <0.001 |
| Mortality | 0 | 0 | – |

PPRS: positive pressure respiratory support, NC: nasal cannula, HFNC: high-flow nasal cannula, IQR: interquartile range, BROSJOD: Sant Joan de Deu Bronchiolitis Score, Sat O₂: oxygen hemoglobin saturation, FiO₂: fraction of inspired oxygen, NT-proBNP: N-terminal (NT)-prohormone BNP, PICU: pediatric intensive care unit, LOS: length of stay

When analyzing the RV, there was no difference in BSA-indexed RV end-diastolic and end-systolic volumes or FAC. TAPSE was significantly lower in the group requiring PPRS. Table 2 shows the echocardiographic data and analyzes the differences between groups.

Pulmonary Hypertension and Outcomes Analysis

In our cohort, 22 cases (13%) had at least two altered PAP parameters and met echocardiographic criteria to consider PH. No differences were found when comparing PH with normal PAP groups regarding age ($p = 0.9$) or severity at admission, defined by BROSJOD score and NT-proBNP values ($p = 0.71$ and $p = 0.98$, respectively). Either difference was found regarding the cardiac function echocardiographic parameters analyzed.

Patients considered to have PH did not have a worse clinical course during hospitalization based on PPRS requirement or PICU admission ($p = 0.94$ and $p = 0.77$, respectively), PICU LOS or total hospital LOS ($p = 0.28$ and $p = 0.64$, respectively). The complete analysis comparing patients with presumed PH to those with normal PAP is described in Table 3.

When analyzing the AT/ET ratio separately, we found no correlations with TAPSE, NT-proBNP values, or total LOS ($p = 0.09$, $p = 0.9$, and $p = 0.06$, respectively).

None of the echocardiographic parameters of PH individually, nor the combination of two factors, was a significant risk factor to predict poor clinical outcomes.

We were not able to identify specific cutoff points for PAP parameters that could better predict poor clinical outcomes in our cohort. None of the individual parameters analyzed showed an acceptable AUC (AT/ET: AUC 0.435, EI: AUC 0.519, TRIV: AUC 0.492). The combination of altered NT-proBNP values and AT/ET was associated with PPRS requirement with an AUC of 0.85, however, with no difference that NT-proBNP alone (AUC: 0.85, $p = 0.1$), concluding that AT/ET does not provide a better predictive power.

Discussion

In our study, pulmonary hypertension was suspected in 22 patients (13%) according to our echocardiographic criteria. No differences were found regarding the presence of PH in relation to age or patient severity at admission defined by BROSJOD or NT-proBNP values. Similarly, patients with presumed PH were not more likely to have poor clinical outcomes based on the need for PPRS, PICU admission or longer LOS.

While measurable TVPJ was scant in our cohort, of the 50/160 cases that had an EI in systole ≥ 1.1 , no patients had bowing of the septum into the LV cavity, meaning that

Table 2 Comparative echocardiographic analysis according to respiratory support requirements

| Variable | Bronchiolitis patients <i>n</i> = 169 | PPRS <i>n</i> = 68 | NC, HFNC, None <i>n</i> = 101 | <i>p</i> value |
|------------------------|--|-----------------------|----------------------------------|----------------|
| | Median [IQR] | Median [IQR] | Median [IQR] | |
| AT/ET | 0.31 [0.27–0.36] | 0.32 [0.26–0.34] | 0.31[0.27–0.38] | 0.18 |
| AT/ET < 0.3 | 53/148 | 24/60 | 29/88 | 0.38 |
| RVOT notch | 7/144 | 4/58 | 3/86 | 0.35 |
| RV IVRT (msec) | 30 [20–35] | 20 [17.5–40] | 30 [17.5–35] | 0.87 |
| RV IVRT > 40 ms | 14/144 | 6/55 | 8/89 | 0.68 |
| LV EI systolic | 1.06 [1–1.13] | 1.06 [1–1.14] | 1.06 [1–1.13] | 0.67 |
| LV EI diastolic | 1.04 [1–1.08] | 1.05 [1–1.09] | 1.04 [1–1.06] | 0.23 |
| LV EI ≥ 1.1 | 50/160 | 20/65 | 30/95 | 0.91 |
| One altered parameter | 96/169 | 43/68 | 53/101 | 0.09 |
| Two altered parameters | 22/169 | 9/68 | 13/101 | 0.95 |
| TAPSE (mm) | 12 [10–14] | 11 [9.7–13] | 13 [11–14] | < 0.001 |
| FAC (%) | 52 [45–58] | 51 [45–58] | 52 [45–57] | 0.77 |
| RV EDV/BSA | 15.4 [13.3–17] | 15.5 [13.1–16.8] | 15.4 [13.5–17.4] | 0.68 |
| RV ESV/BSA | 7.3 [6.2–8.2] | 7.1 [5.8–8.3] | 7.3 [6.2–8.2] | 0.59 |

PPRS positive pressure respiratory support, NC nasal cannula, HFNC high-flow nasal cannula, IQR interquartile range, AT acceleration time, ET ejection time, RVOT right ventricular outflow track, RV right ventricle, IVRT isovolumic relaxation time, LV left ventricle, EI eccentricity index, TAPSE tricuspid annulus systolic excursion, FAC fractional area change, EDS end-diastolic volume, BSA body surface area, ESV end-systolic volume

PH, when present, was at most mild or moderate. Of note, our cohort included only previously healthy patients who represent a low-risk population of infants, since patients with syndromes and underlying heart and/or lung disease were excluded.

Contrary to the existing literature, only 13% of patients in our cohort had suggested PH. This may be due to our stricter criteria to define PH, requiring at least 2 alterations of the defined echocardiographic criteria such as TRVJ, RV AT/ETLV EI, among others [25, 30]. Most of the literature that concludes that patients with bronchiolitis have PH only measure one of these parameters. When we analyzed our cohort, 57% of patients had one criterion, similar to previously reported frequencies by others. However, these patients with just one PH criterion similarly did not have worse outcomes.

The RV AT assessment has been suggested to be more sensitive than TVPJ velocity to detect early or latent pulmonary vasculopathy, but it is also known that high heart rates may reduce accuracy [17, 21, 25]. Mallery et al. described that for heart rates higher than 160 beats per minute, the AT does not lower, even in the presence of severe PH [26]. The AT/ET ratio takes heart rate into consideration and is more appropriate for pediatric studies [16]. In our cohort, 35% of cases had an AT/ET lower than 0.3, with no variance by severity and no correlation with worse echocardiographic parameters (TAPSE), higher NT-proBNP values or longer LOS.

Based on our findings, we think that is important to use at least two criteria to better define which patients truly have presumed PH. Considering that only 13% of patients of a relatively large cohort of patients had at least two echocardiographic criteria for PH, it was impossible for us to create a score to give value to each of these parameters. Larger studies are needed to confirm our findings and to propose a score for PH evaluation.

Rodriguez et al. recently reported a prospective cohort study including 93 healthy infants admitted with RSV infection, with an incidence of PH of 22%. Infants with PH had a worse clinical course in terms of PICU admission, time of supplemental oxygen, and longer LOS. In addition, they found that plasma NT-proBNP values were an accurate biomarker for PH (AUC 0.93) [10]. Our results were not consistent with these findings. While we agree that obtaining an echocardiogram early into admission improves the predictive value of current clinical scores to identify high-risk patients, our results suggest that mild PH, when present, likely does not explain worse clinical outcomes or higher NT-proBNP values.

Previous studies that focused on the assessment of cardiac function in patients with bronchiolitis have concluded that PH leads to RV dysfunction secondary to increased afterload and hypothesized that observed LV dysfunction is due to interventricular interactions [15, 19]. In our cohort, patients requiring PPRS had increased NT-proBNP values and lower TAPSE (though still within normal Z scores) compared to

Table 3 Statistical analysis according to pulmonary hypertension classification

| Variable | PH <i>n</i> = 22 Median [IQR] | Normal PAP <i>n</i> = 147 Median [IQR] | <i>p</i> value |
|--------------------------|-------------------------------------|--|----------------|
| Data at admission | | | |
| Age (months) | 2 [1–4] | 2 [1–4] | 0.9 |
| BROSJOD | 7 [6–10] | 8 [7–9] | 0.71 |
| NT-proBNP > 649 pg/ml | 2/8 | 28/37 | 0.98 |
| Cardiac function | | | |
| LVEF (%) | 67 [61.5–71] | 67 [63–71] | 0.83 |
| LVSF (%) | 35 [30–39] | 34 [32–38] | 0.99 |
| Simpson (%) | 65 [62–71] | 64 [60–69] | 0.3 |
| MAPSE (mm) | 7.5 [6.8–8.6] | 7.6 [6.6–8.7] | 0.88 |
| TAPSE (mm) | 13 [11–14] | 12 [10–14] | 0.07 |
| RV EDV/BSA | 15.1 [12.8–16.8] | 15.4 [13.5–17.1] | 0.65 |
| RV/ESV/BSA | 7.2 [6.1–8.8] | 7.3 [6.2–8.1] | 0.67 |
| FAC (%) | 51 [43–59] | 52 [45–57] | 0.72 |
| Outcomes | | | |
| PPRS | 9/22 | 59/147 | 0.94 |
| PICU | 6/22 | 52/147 | 0.77 |
| PICU LOS (days) | 11 [4–12] | 6 [4–10] | 0.28 |
| Hospital LOS (days) | 6 [3–13] | 6 [3–9] | 0.64 |

PH pulmonary hypertension, PAP pulmonary artery pressure, IQR interquartile range, BROSJOD Sant Joan de Déu Bronchiolitis Score, NT-proBNP N-terminal (NT)-prohormone BNP, LVEF left ventricle ejection fraction, LVSF left ventricle shortening fraction, MAPSE mitral annulus systolic excursion, TAPSE tricuspid annulus systolic excursion, RV right ventricle, EDV end-diastolic volume, BSA body surface area, ESV end-systolic volume, FAC fractional area change, PPRS positive pressure respiratory support, PICU pediatric intensive care unit, LOS length of stay

those with low respiratory support. In agreement with Thorburn et al., we did not find any association between PH and parameters of worse cardiac function [11].

These findings reinforce the hypothesis that direct myocardial damage by RSV is the most likely cause for the cardiovascular manifestations observed, possibly explained by myocardial injury secondary to hypoxia and release of inflammatory mediators [1, 11, 34–37].

Limitations

This study was limited in nature as a single center study. Although the study was prospective, the analysis of PH was performed offline, and the measurements were already recorded. Furthermore, we could not assess TVRJ in most of the cohort, likely because the majority of patients were not sedated, and a long and comprehensive echocardiogram

was poorly tolerated. Moreover, NT-proBNP values were only available in 26% of the cohort.

Conclusions

Pulmonary hypertension, defined by the presence of two or more markers of elevated pulmonary artery pressure on echocardiography, was detected in 13% of our cohort admitted with bronchiolitis. PH was not a risk factor for poor clinical outcomes and had no association with parameters of worse cardiac dysfunction, even in severe cases of bronchiolitis. While obtaining an echocardiogram and NT-proBNP levels upon admission may allow for improved identification of high-risk patients, our results suggest that mild PH may not be a key driving factor for worse clinical outcomes.

What is Known on This Subject

Some studies describe pulmonary hypertension in severe cases of bronchiolitis, but information is limited and heterogeneous regarding its real contribution to poor outcomes.

What This Study Adds

BY analyzing pulmonary pressure with several echocardiographic parameters, we did not identify significant pulmonary hypertension in our cohort. There was no difference regarding the presence of pulmonary hypertension between mild and severe cases of bronchiolitis.

Acknowledgements To Marta Camprubi Camprubi MD, PhD, who supervised the statistical analysis.

Author Contribution Dr. Rossi conceptualized and designed the study, collected data, analyzed echocardiograms, performed the statistical analyses, and drafted the manuscript. Dr. Escobar-Díaz drafted and critically reviewed the manuscript for important intellectual content. Dr. Hadley designed the data collection instruments, and reviewed and revised the manuscript. Dr. Randanne participated in collecting data and analyzed echocardiograms. Drs. Jordan and Sanchez de Toledo conceptualized and designed the study, coordinated and supervised data collection, and critically reviewed the manuscript for important intellectual content.

Funding The article was done with no funding or support.

Declarations

Conflict of interest The authors have no conflicts of interest relevant to this article to disclose.

Ethical Approval Patients were included after obtaining consent from their parents or legal guardians. The study was approved by the local Institutional Review Board and followed the recommendations of the Helsinki declaration (CEIC PIC-143–18).

References

- Eisenhut M (2006) Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection, a systematic review. *Critical care* (London, England) 10(4):R107. <https://doi.org/10.1186/cc4984>
- Midulla F, Petrarca L, Frassanito A, Di Mattia G, Zicari AM, Nenna R (2018) Bronchiolitis clinics and medical treatment. *Minerva Pediatr* 70(6):600–611
- Wolfer A, Raimondi G, Pagan de Paganis C, Zoia E (2018) The infant with severe bronchiolitis: from high flow nasal cannula to continuous positive airway pressure and mechanical ventilation. *Minerva Pediatr* 70(6):612–622
- Habra B, Janahi IA, Dauleh H, Chandra P, Vetan A (2020) A comparison between high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in the management of infants and young children with acute bronchiolitis in the PICU. *Pediatr Pulmonol* 55(2):455–461. <https://doi.org/10.1002/ppul.24553>
- Mount MC, Ji X, Kattan MW, Slain KN, Clayton JA, Rotta AT, Shein SL (2022) Derivation and validation of the critical bronchiolitis score for the PICU. *Pediatric Critical Care Med* 23(1):e45–e54. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002808>
- Rossi GA, Colin AA (2017) Respiratory syncytial virus-Host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life. *Pediatric Allergy Immunol* 28(4):320–331. <https://doi.org/10.1111/pai.12716>
- Kimura D, Saravia J, Jaligama S, McNamara I, Vu LD, Sullivan RD, Mancarella S, You D, Cormier SA (2018) New mouse model of pulmonary hypertension induced by respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Physiol Heart Circulatory Physiol* 315(3):H581–H589. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00627.2017>
- Kimura D, McNamara IF, Wang J, Fowke JH, West AN, Philip R (2019) Pulmonary hypertension during respiratory syncytial virus bronchiolitis: a risk factor for severity of illness. *Cardiol Young* 29(5):615–619. <https://doi.org/10.1017/S1047951119000313>
- Rodriguez-Gonzalez M, Perez-Reviriego AA, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM (2020) The assessment of myocardial strain by cardiac imaging in healthy infants with acute bronchiolitis: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics* (Basel, Switzerland) 10(6):382. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10060382>
- Rodriguez-Gonzalez M, Benavente-Fernandez I, Castellano-Martinez A, Lechuga-Sancho AM, Lubian-Lopez SP (2019) NT-proBNP plasma levels as biomarkers for pulmonary hypertension in healthy infants with respiratory syncytial virus infection. *Biomark Med* 13(8):605–618. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0348>
- Thorburn K, Eisenhut M, Shauq A, Narayanswamy S, Burgess M (2011) Right ventricular function in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Minerva Anestesiol* 77(1):46–53
- Bardi-Peti L, Ciofu EP (2010) Pulmonary hypertension during acute respiratory diseases in infants. *Maedica* 5(1):13–19
- Fitzgerald D, Davis GM, Rohlicek C, Gottesman R (2001) Quantifying pulmonary hypertension in ventilated infants with bronchiolitis: a pilot study. *J Paediatr Child Health* 37(1):64–66. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2001.00594.x>
- Sreeram N, Watson JG, Hunter S (1991) Cardiovascular effects of acute bronchiolitis. *Acta Paediatr Scand* 80(1):133–136. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1991.tb11747.x>
- Claudia Massolo A, Vanina Cantone G, Musolino MC, A., Corsini, I., Patel, N., Evangelisti, M., Monaco, F., Pia Villa, M., & Braguglia, A. (2020) Myocardial strain on admission predicts disease severity in infants hospitalized for bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 55(5):1217–1223. <https://doi.org/10.1002/ppul.24712>
- Jone PN, Ivy DD (2014) Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. *Front Pediatr* 2:124. <https://doi.org/10.3389/fped.2014.00124>
- D'Alto M, Romeo E, Argiento P, Di Salvo G, Badagliacca R, Cirillo AP, Kaemmerer H, Bossone E, Naeije R (2015) Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Echocardiography* 32(Suppl 1):S23–S37. <https://doi.org/10.1111/echo.12283>
- Kirkpatrick EC (2013) Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. *Paediatr Respir Rev* 14(3):157–164. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.12.008>
- Rodriguez-Gonzalez M, Perez-Reviriego AA, Castellano-Martinez A, Lubian-Lopez S, Benavente-Fernandez I (2019) Left ventricular dysfunction and plasmatic NT-proBNP are associated with adverse evolution in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Diagnostics* (Basel, Switzerland) 9(3):85. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030085>
- Levy PT, Patel MD, Groh G, Choudhry S, Murphy J, Holland MR, Hamvas A, Grady MR, Singh GK (2016) Pulmonary artery acceleration time provides a reliable estimate of invasive pulmonary hemodynamics in children. *J Am Soc Echo* 29(11):1056–1065. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.08.013>
- Howard LS, Grapsa J, Dawson D, Bellamy M, Chambers JB, Masani ND, Nihoyannopoulos P, Simon R, Gibbs J (2012) Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure. *European Respiratory Rev* 21(125):239–248. <https://doi.org/10.1183/09059180.00003912>
- Balaguer M, Alejandro C, Vila D, Esteban E, Carrasco JL, Cambra FJ, Jordan I (2017) Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu: BROSJOD Score, validation and usefulness. *Pediatr Pulmonol* 52(4):533–539. <https://doi.org/10.1002/ppul.23546>
- Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, Koch A, Falkenberg J, Mir TS (2009) NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 30(1):3–8. <https://doi.org/10.1007/s00246-008-9258-4>
- Huttin O, Voilliot D, Mandry D, Venner C, Juillièrè Y, Selton-Suty C (2016) All you need to know about the tricuspid valve: Tricuspid valve imaging and tricuspid regurgitation analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 109(1):67–80. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2015.08.007>
- Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, Harkness A, Ring L, Grapsa J, Coghlan G, Kaye N, Oxborough D, Robinson S, Sandoval J, Rana BS, Siva A, Nihoyannopoulos P, Howard LS, Fox K, Bhattacharyya S, Sharma V, Steeds RP, Mathew T (2018) Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Practice* 5(3):G11–G24. <https://doi.org/10.1530/ERP-17-0071>
- Mallery JA, Gardin JM, King SW, Ey S, Henry WL (1991) Effects of heart rate and pulmonary artery pressure on Doppler pulmonary artery acceleration time in experimental acute pulmonary hypertension. *Chest* 100(2):470–473. <https://doi.org/10.1378/chest.100.2.470>
- Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, Gollop ND, Wilson AM, Lowery C, Frenneaux MP (2016) Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography-A comprehensive review. *International journal of cardiology. Heart Vasculature* 12:45–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2016.05.011>
- Milan A, Magnino C, Veglio F (2010) Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiography* 23(3):225–334. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.01.003>
- Abraham S, Weismann CG (2016) Left ventricular end-systolic eccentricity index for assessment of pulmonary hypertension in infants. *Echocardiography* 33(6):910–915. <https://doi.org/10.1111/echo.13171>

30. Frost A, Badesch D, Gibbs J, Gopalan D, Khanna D, Manes A, Oudiz R, Satoh T, Torres F, Torbicki A (2019) Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 53(1):1801904. <https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>
31. Dragulescu A, Mertens LL (2010) Developments in echocardiographic techniques for the evaluation of ventricular function in children. *Arch Cardiovasc Dis* 103(11–12):603–614. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2010.09.004>
32. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, Lai WW, Geva T (2010) Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocard* 23(5):465–577. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.03.019>
33. Kamra K, Punn R (2019) Role of echocardiography in the assessment of right ventricular function in the pediatric population. *Paediatr Anaesth* 29(5):530–538. <https://doi.org/10.1111/pan.13641>
34. Clark SJ, Eisenhut M, Sidaras D, Hancock SW, Newland P, Thorburn K (2006) Myocardial injury in infants ventilated on the paediatric intensive care unit: a case control study. *Critical care (London, England)* 10(5):R128. <https://doi.org/10.1186/cc5040>
35. Checchia PA, Appel HJ, Kahn S, Smith FA, Shulman ST, Pahl E, Baden HP (2000) Myocardial injury in children with respiratory syncytial virus infection. *Pediatric Critical Care Med* 1(2):146–150. <https://doi.org/10.1097/00130478-200010000-00010>
36. Milinković I, Polovina M, Simeunović DS, Ašanin M, Seferović PM (2020) Oxidative stress and inflammation in heart failure: The best is yet to come. *Eur J Prev Cardiol* 27(5):490–493. <https://doi.org/10.1177/2047487319900294>
37. Ayoub KF, Pothineni N, Rutland J, Ding Z, Mehta JL (2017) Immunity, inflammation, and oxidative stress in heart failure: emerging molecular targets. *Cardiovasc Drugs Ther* 31(5–6):593–608. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6752-z>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

DISCUSIÓN

DISCUSION

El presente trabajo se ha enfocado en el estudio de las manifestaciones cardíacas en pacientes menores de 12 meses hospitalizados con diagnóstico de bronquiolitis, previamente sanos. En la cohorte de pacientes estudiados se pudo observar que aquellos que cursan con bronquiolitis grave, que requieren asistencia respiratoria con presión positiva, presentan parámetros ecocardiográficos de peor función ventricular y valores más elevados de NT proBNP, comparado con casos leves de bronquiolitis o controles sanos.

La evaluación de la función cardíaca mediante ecocardiografía de los pacientes demostró que, los pacientes con asistencia respiratoria con presión positiva presentaban alteraciones de la función sistólica del ventrículo derecho y de la función diastólica global.

En concordancia con los resultados presentados por otros equipos investigadores, los pacientes con bronquiolitis con criterios de gravedad moderada o grave presentaron peor función sistólica del ventrículo derecho, con valores de TAPSE y velocidades de la onda S en *Tissue Doppler Imaging* disminuidos. Analizando los resultados obtenidos de la evaluación del *Tissue Doppler Imaging*, a pesar de encontrar diferencia en el estudio de la onda S, en nuestra cohorte no observamos diferencias en los valores de Tei índice derecho tal y como describe Thorburn et al (51,65). Como ya se ha comentado anteriormente, el TAPSE, es un parámetro de gran utilidad en la evaluación de la función sistólica derecha; es una medida fácilmente obtenible y con poca variabilidad interoperador, y por tanto nos permite otorgar gran utilidad a nuestros resultados, siendo fácilmente reproducibles en cualquier paciente, incluso en la sala de emergencias.

En nuestro estudio, el análisis de la función sistólica del ventrículo izquierdo medida por parámetros convencionales como la fracción de eyección o acortamiento, no demostró diferencias significativas entre grupos. Al igual que sucedió con el análisis del ventrículo derecho, los pacientes que cursaron con bronquiolitis de gravedad moderada o severa

presentaron valores de MAPSE y velocidad sistólica en *Tissue Doppler Imaging* disminuidos comparado con los otros grupos. A pesar de encontrar estas diferencias estadísticamente significativas, se consideró de poco valor clínico al no verse reflejado en los restantes marcadores de función sistólica izquierda. A diferencia de recientes publicaciones que describen casos de disfunción del ventrículo izquierdo en pacientes con bronquiolitis, nuestros datos sugieren una función sistólica izquierda conservada (61,62). Rodríguez-González et al., en un metanálisis publicado en 2020 describió una incidencia acumulada de disfunción miocárdica en pacientes con bronquiolitis previamente sanos de un 2 a 5%, siendo en la mayoría de los casos leve y subclínica, y recalca la dificultad en la detección ecográfica de cambios miocárdicos sutiles, por tanto, creemos que la interpretación de los resultados ecográficos y su correlación clínica puede ser determinante a la hora describir la incidencia de disfunción miocárdica (65).

En nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que analiza la función diastólica en pacientes con bronquiolitis previamente sanos y que publica datos de compromiso diastólico en casos moderados-graves.

El estudio de la función diastólica en este grupo etario plantea retos importantes. En primer lugar, la adquisición de imágenes adecuadas y estandarizadas puede verse comprometida debido a la enfermedad respiratoria de base, que cursa habitualmente con hiperinsuflación y la ventana acústica suele ser más limitada. Asimismo, representa una dificultad intrínseca realizar una exploración complementaria que puede ser prolongada a un lactante hospitalizado, dificultando la adquisición de imágenes y pudiendo limitar el estudio ecocardiográfico.

Por otro lado, teniendo en cuenta el análisis de los resultados obtenidos, a la hora de evaluar posibles alteraciones de la función diastólica en lactantes con bronquiolitis es necesario considerar la presencia de la disfunción diastólica “fisiológica” en el lactante. Al nacer, la capacidad de relajación del ventrículo izquierdo se encuentra disminuida debido a una relativa rigidez miocárdica, prolongando así el tiempo de relajación miocárdica y comprometiendo de la fase de llenado temprano ventricular. Durante las primeras semanas de vida la sístole auricular (llenado tardío) es fundamental para el

llenado ventricular. Alrededor de los dos meses este patrón se normaliza y el llenado ventricular significativo pasa de la fase de llenado tardía a la temprana. Ecográficamente se pueden evaluar los flujos diastólicos mediante *Doppler* pulsado trans valvular y *Tissue Doppler Imaging*: la fase temprana se representa con la Onda E y la fase tardía, que corresponde a la sístole auricular, con la Onda A (128). En los primeros meses es normal el patrón $E < A$, para luego normalizarse a $E > A$.

Otro factor que dificulta el análisis es la elevada frecuencia cardíaca, en parte normal para la edad, pero agudizado por la patología, la ansiedad que genera el realizar un estudio e incluso el tratamiento. Con frecuencias cardíacas altas, el tiempo de diástole se acorta y compromete aún más el llenado ventricular, ecográficamente es frecuente observar que las ondas E y A se encuentran fusionadas (73,129). Estas dos situaciones claramente interfieren al momento de diferenciar la disfunción esperable para el grupo etario con la posible disfunción adquirida por la enfermedad aguda.

Por estos motivos, era esperable, por la edad mediana de nuestra cohorte, encontrar patrones E/A alterados, tanto en casos como controles. Sin embargo, algunos autores sostienen para complementar el análisis transvalvular de la función diastólica, el análisis de las velocidades de *Tissue Doppler Imaging* del anillo mitral y tricuspídeo es sensible para detectar el empeoramiento diastólico agudo aún en lactantes (130).

En el análisis de la función diastólica derecha en nuestros pacientes con bronquiolitis, encontramos que los casos moderados-graves presentaban velocidades más bajas en *Tissue Doppler Imaging* onda e' y ondas de Doppler trans tricuspídeo E y A al compararlos con los casos de control. En el estudio del ventrículo izquierdo, también se observaron velocidades más bajas en *Tissue Doppler Imaging* onda a' y Doppler trans mitral onda E en los pacientes con cuadros más graves al comparar con controles, y *Tissue Doppler Imaging* onda e' , al comparar con los casos leves. Con estos datos podemos inferir que existen marcadores de peor función diastólica aguda en los pacientes con bronquiolitis moderada-grave cuando se compara con casos leves o controles sanos.

Por el contrario, y en concordancia con estudios anteriores, los casos leves de bronquiolitis analizados no presentaron diferencias en el estudio de la función ventricular diastólica o sistólica al comparar con niños sanos (64).

El estudio cuidadoso de la función diastólica es importante debido a que, si bien es habitual la disfunción diastólica asociada a disfunción sistólica, en algunos casos existe disfunción diastólica con función sistólica normal, lo que se conoce como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (90). Sanfilippo et al., describió la asociación entre disfunción diastólica valorada en *Tissue Doppler Imaging* (velocidad TDI e' mitral y el ratio E/e') y mortalidad en pacientes pediátricos sépticos, sin asociarse a disfunción sistólica (131). Y en un reciente metaanálisis, el mismo grupo investigador, confirmó sus resultados, empoderando el estudio de la función diastólica mediante TDI como marcador de gravedad (109).

Si bien es sabido que los niños con patología cardíaca previa son más propensos a presentar disfunción ventricular ante cuadros virales agudos, nuestros resultados demuestran que el daño miocárdico también puede estar presente en niños previamente sanos, siendo fundamental individualizar los casos que se podrían beneficiar de un estudio ecográfico completo.

Otro factor por considerar es que, en nuestro estudio, al igual que en la mayoría de los estudios previos, la ecografía se realizó dentro de las primeras 24-48 horas de ingreso hospitalario, pudiendo no ser el momento de mayor compromiso clínico. Esto nos permite plantear la hipótesis de que tal vez el compromiso cardíaco pueda ser más evidente si el momento de la adquisición de los datos ecográficos coincidiera con el momento de mayor gravedad clínica.

Siguiendo nuestro criterio diagnóstico, 22 pacientes, que representan el 13% de la cohorte, desarrollaron hipertensión pulmonar durante el episodio de bronquiolitis. Sin embargo, no pudimos demostrar una asociación clara entre marcadores ecográficos de hipertensión pulmonar y un peor cuadro clínico o datos ecográficos de peor función ventricular.

La bibliografía respalda la teoría de que el compromiso cardíaco durante la bronquiolitis puede estar justificado en la presencia de un aumento transitorio y agudo de la presión pulmonar, aumentando la poscarga derecha y dificultando la sístole del VD. Debido a la interdependencia ventricular, esta situación hemodinámica terminaría comprometiendo tanto la relajación como la eyección del ventrículo izquierdo. Considerando esta teoría, enfocamos el estudio ecográfico a una evaluación detallada de la presión pulmonar.

Todos los equipos de investigadores que utilizamos ecocardiograma como método indirecto para medir la presión pulmonar, nos hemos encontrado con la misma limitante: el método tradicional para estimar la presión sistólica pulmonar (medir la velocidad máxima de insuficiencia tricuspídea y utilizar la fórmula de *Bernouille* adaptada) se encuentra condicionado por la necesidad de contar con un flujo adecuado de insuficiencia tricuspídea. Más aún, la ausencia de insuficiencia tricuspídea es muy habitual y no descarta la posibilidad de HTP, pero si impide que podamos estimarla. Ante esta situación, la bibliografía plantea el uso de otros marcadores ecográficos de presión pulmonar, algunos derivan de los cambios morfológicos que se observan en el ventrículo derecho en situación de aumento de la poscarga (morfología septal, índice de excentricidad del VI, área telediastólica del VD) y otros consideran los cambios hemodinámicos que se observan a nivel del flujo del tracto de salida del ventrículo derecho y en el miocardio (Aceleración en el flujo pulmonar, resalto o muesca en la desaceleración, tiempo de relajación isovolumétrica prolongado).

Bardi-Peti et al., utilizó la ratio entre el tiempo de aceleración y el tiempo de eyección del VD como marcador de HTP y describió que el 28% de los pacientes con bronquiolitis presentaron hipertensión pulmonar leve, aunque no describió la asociación con su status clínico (67). Massolo et al., estudió la presión pulmonar mediante el índice de excentricidad del ventrículo izquierdo, y si bien describe algunos casos de septo aplanado, no hubo diferencias entre pacientes y controles ni casos de septo desplazado hacia el VI (61). Rodríguez-González et al., utilizó ambos parámetros y clasificó a los pacientes con hipertensión pulmonar según se encontrara alterado al menos uno de ellos. Un 22% de esta cohorte presentó HTP y se asoció a valores elevados de NT proBNP,

necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y estadía hospitalaria más prolongada (66).

En nuestro caso, consideramos que, en ausencia de un flujo de insuficiencia tricuspídea cuantificable, la presencia de un único parámetro alterado posiblemente no logre clasificar correctamente los pacientes con HTP, más aún si los restantes parámetros son normales. Por este motivo, se estableció como criterio diagnóstico de HTP la combinación de al menos dos parámetros alterados de los cuatro estudiados. Veintidós pacientes, el 13% de la muestra, cumplió con este criterio, sin embargo, no se pudo asociar la presencia de HTP con un peor estado clínico al ingreso (peor puntuación del score de BROSJOD, valores alterados de NT proBNP, menor edad), parámetros ecográficos de disfunción ventricular (fracción de eyección, TAPSE, MAPSE, entre otros) o necesidad de mayor soporte respiratorio, ingreso a UCIP o estadía hospitalaria más prolongada.

Actualmente la ratio TA/TE del ventrículo derecho se considera un método *gold standar* en la medición ecográfica de la presión pulmonar debido a que la bibliografía demuestra una excelente correlación con las valoraciones por cateterismo. En nuestra cohorte el 35% de los pacientes presentó un valor menor a 0.3. Sin embargo, al estudiar este marcador individualmente, no pudimos demostrar una correlación con valores elevados de NT proBNP, hospitalización más prolongada o peor TAPSE como medida de función sistólica derecha.

En cuanto al análisis del índice de excentricidad del ventrículo izquierdo, 50 de los 160 pacientes estudiados presentaron un valor $\geq 1,1$, sin diferencias según los grupos de gravedad clínica. Por otro lado, no hubo ningún caso de septo desplazado al VI, por lo tanto, podemos estimar que la hipertensión pulmonar fue en general leve y podría justificar la falta de correlación clínica. Esta observación ya había sido reportada previamente, Thorburn et al., no pudo demostrar que la presencia de HTP se asociara a la disfunción del VD que describe y refiere que, si bien no pueden asegurar que la presión pulmonar fuera normal, al menos no obtuvieron casos de presión pulmonar iso o supra

sistémica (51). En la misma línea, Rodríguez-González et al., manifestó que la HTP reportada fue en la mayoría de los casos leve y subclínica (65).

Se consideraron dos puntos para tener en cuenta en relación con estos hallazgos: en primer lugar, la valoración ecográfica de la presión pulmonar es indirecta, y opinamos que podría no ser del todo sensible a cambios mínimos o sutiles que pudieran estar presentes. Aun así, es evidente que no hubo casos de HTP significativa clínicamente. En segundo lugar, los ecocardiogramas de nuestra muestra se realizaron en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario, momento que tal vez no coincida con el peor estado clínico del paciente e infraestime la presencia de hipertensión pulmonar, sin embargo, todos los pacientes que requirieron asistencia respiratoria con presión positiva (clasificados como graves) ya la llevaban al momento de la ecografía.

En resumen, no se pudo demostrar nuestra hipótesis de que los niños con bronquiolitis moderada-grave presentaran patrón de HTP clínicamente significativo que justificara las manifestaciones miocárdicas antes descritas, como refieren investigaciones previas.

En los últimos años, ha cobrado relevancia el uso del NT proBNP como biomarcador de función cardíaca en la población pediátrica. Se ha extendido su uso al diagnóstico, el seguimiento, estratificación de gravedad y predicción de empeoramiento en diferentes enfermedades cardíacas y pulmonares, siendo cada vez mayor la evidencia de que constituye un biomarcador confiable y objetivo.

En nuestra cohorte, los niños con bronquiolitis moderada-grave presentaron valores significativamente más elevados de NT proBNP al comparar con casos leves de bronquiolitis o con los valores de normalidad previamente establecidos en la bibliografía.

Keir et al., estableció que el valor de NT proBNP de 726 pg/ml corresponde a un adecuado punto de corte para diferenciar dificultad respiratoria de causa cardíaca vs respiratoria (125). En nuestra muestra, 34/47 (72%) pacientes presentaron valores de NT proBNP por sobre este punto de corte, y 29/34 (85%) pertenecieron al grupo de pacientes moderados-graves. Esta información refuerza la teoría del compromiso cardíaco intrínseco durante el episodio agudo de bronquiolitis aun cuando la función

sistólica del ventrículo izquierdo se encuentre preservada, siendo más evidente en los casos más graves. En consonancia con estos resultados, en nuestra cohorte de pacientes con bronquiolitis, encontramos una correlación negativa entre el valor de NT proBNP y los marcadores de función sistólica ecográficos TAPSE y MAPSE: los niños con valores más elevados de NT proBNP al ingreso presentaron peores resultados de TAPSE Y MAPSE.

El estudio de este biomarcador durante el episodio agudo de bronquiolitis ha demostrado también su utilidad para predecir de manera temprana el deterioro clínico y cobra fundamental importancia para ayudar a los médicos tratantes en la toma de decisiones y administración de tratamientos (125). Rodríguez- González et al., desarrolló dos modelos de predicción para ingreso a UCIP, el modelo 1 incluye: un valor de NT-proBNP al ingreso mayor a 1500 pg/ml, edad menor a tres meses y un puntaje BROSJOD mayor a 10 puntos; el modelo 2 solo contempla la edad menor de 3 meses y la puntuación BROSJOD mayor a 10 puntos, y demuestran que el modelo 1, que incluye la valoración temprana del biomarcador, predice mejor el requerimiento de UCIP (62).

En nuestra cohorte, pudimos demostrar que, en pacientes menores de dos meses, el valor de NT proBNP al ingreso predice adecuadamente la necesidad de requerimiento prolongado de asistencia respiratoria, estableciendo como punto de corte un valor superior a 3582 pg/ml.

Contar con esta información implica disponer de una nueva herramienta, objetiva y sencilla de realizar, que permite estratificar mejor el riesgo y ayuda a identificar pacientes de manera temprana que se puedan beneficiar de un tratamiento en cuidados intensivos. Con la actual creciente demanda de camas en las UCIP, el uso del NT proBNP debería ser considerado en todos los casos.

Asimismo, en concordancia con Anil et al., nuestro análisis demostró una fuerte correlación entre el valor de NT proBNP al ingreso y los días de hospitalización en UCIP y días totales de hospitalización, los pacientes con valores de NT proBNP más elevados

al ingreso presentaron estadías hospitalarias y en cuidados intensivos más prolongadas. (124).

En relación al uso de NT proBNP y el estudio de la presión pulmonar, a diferencia de Rodríguez-González et al., no pudimos demostrar una correlación entre valores elevados de NT proBNP y marcadores ecográficos de HTP como el ratio TA/TE. Asimismo, los pacientes clasificados con HTP no presentaron peores valores de NT proBNP (62).

Con todos estos datos, sigue sin ser claro el mecanismo por el cual los pacientes con bronquiolitis más graves presentan datos ecográficos de peor función ventricular y valores más elevados de NT proBNP. La respuesta inmunológica desencadenada por el virus, además del efecto citopático viral directo, podrían producir un daño miocárdico transitorio que justifique los hallazgos (51,55).

En los últimos años, se han estudiado los diferentes mecanismos que intervienen en la disfunción miocárdica, haciendo foco en el rol que juega la respuesta inmune, la inflamación y el estrés oxidativo celular (132,133).

En pacientes sépticos, la liberación de endotoxinas y citoquinas que provoca la respuesta inmune parece jugar un papel importante en la depresión miocárdica, debido a su capacidad de inducir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales libres, capaces de causar daños severos al interactuar con lípidos, proteínas y ADN. El óxido nítrico celular reacciona con dichas moléculas formando peróxidonitrato, una molécula con capacidad de inhibir la fosforilación oxidativa mitocondrial. El estrés oxidativo se produce cuando la producción de ROS es mayor a la capacidad antioxidante de la célula, desencadenando fallo mitocondrial, que conduce finalmente a una producción disminuida de ATP con disminución en el consumo de oxígeno, situación conocida como hipoxia citopática. Esto a su vez, genera alteraciones en la homeostasis del calcio intracelular, y con ello en la contractilidad del miocito y sus propiedades eléctricas (134–136).

Consideramos, como nueva hipótesis, que estos hallazgos podrían extrapolarse a pacientes con otras enfermedades que pudieran desencadenar una respuesta similar

como es el caso de los niños con bronquiolitis. A futuro, creemos interesante ampliar el estudio de la función miocárdica teniendo en cuenta los posibles cambios a nivel celular, la valoración del estrés oxidativo podría contribuir a esclarecer los mecanismos fisiopatogénicos que justifican la afectación miocárdica en pacientes con bronquiolitis.

Si bien el estudio abarca una muestra relativamente grande de pacientes, consideramos una limitación que fue realizado en un único centro hospitalario. Posiblemente la mayor limitante fue no disponer con valores de NT proBNP en la totalidad de la muestra, siendo en la mayoría de los casos, los pacientes más graves los que contaban con muestras sanguíneas disponibles para su valoración. Disponer de una muestra mayor de biomarcadores, que incluya casos leves, moderados y graves, podría ayudar empoderar esta herramienta en su rol como predictor de gravedad y auxiliar en la toma de decisiones clínicas.

Siguiendo nuestro diseño metodológico, los ecocardiogramas fueron realizados en las primeras 48 horas de ingreso, buscando homogeneizar la adquisición de la información. Sin embargo, a futuro consideramos sería interesante obtener una segunda valoración en el momento de mayor gravedad clínica, con el objetivo de identificar todos los casos de disfunción ventricular, la presencia de hipertensión pulmonar y su relación con los valores de NT proBNP. Por último, poder valorar la evolución del compromiso cardíaco podría ayudar a identificar marcadores ecográficos tempranos en pacientes con riesgo de deterioro y diseñar herramientas de uso clínico para un tratamiento personalizado.

CONCLUSIÓN

CONCLUSIÓN

El presente trabajo se centra en el estudio de las manifestaciones cardíacas en pacientes con bronquiolitis y su relación con una peor evolución clínica. Podemos concluir que, los pacientes ingresados con bronquiolitis, que requieren asistencia respiratoria con presión positiva, cursan con peor función ventricular y valores más elevados de propéptido natriurético cerebral N-terminal, comparado con casos leves de bronquiolitis o controles sanos. Si bien un 13% de la cohorte presentó hipertensión pulmonar, no pudimos demostrar su asociación con un peor estado clínico o disfunción ventricular. Las siguientes conclusiones dan respuesta a los objetivos definidos en la presente tesis:

1. Los pacientes con bronquiolitis moderada-grave, que requieren asistencia ventilatoria con presión positiva, presentan parámetros ecográficos de peor función sistólica derecha y peor función diastólica global.
2. Los pacientes con peor cuadro clínico presentaron valores más elevados de propéptido natriurético cerebral N-terminal, al comparar con controles sanos o casos leves de bronquiolitis. Considerando los datos previamente publicados, podemos afirmar que en nuestra cohorte el aumento agudo de propéptido natriurético cerebral N-terminal se asocia al compromiso miocárdico agregado a la patología pulmonar. Asimismo, encontramos correlación entre parámetros ecográficos de peor función ventricular y valores más elevados de propéptido natriurético cerebral N-terminal.
3. El nivel de propéptido natriurético cerebral N-terminal al ingreso permite además identificar pacientes con mayor riesgo de empeoramiento clínico, transformándose en una herramienta sencilla que complementa la valoración clínica y puede ayudar a establecer un tratamiento más adecuado y de manera temprana.
4. Si bien en nuestra muestra describimos una incidencia de hipertensión pulmonar del 13%, no pudimos demostrar el rol de la hipertensión pulmonar como mecanismo fisiopatogénico del compromiso cardíaco en pacientes con bronquiolitis. Tampoco encontramos asociación entre hipertensión pulmonar y peor estado clínico al ingreso, valores elevados de propéptido natriurético cerebral N-terminal, mayor compromiso miocárdico ecográfico o peor evolución durante la hospitalización.

|

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Paul SP, Rogers EK, Bhatt JM. NICE guidelines on bronchiolitis: a robust appraisal of current evidence. *Br J Hosp Med (Lond)* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Feb 7];77(4):212–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27071426/>
2. Lieberthal AS, Bauchner H, Hall CB, Johnson DW, Kotagal U, Light MJ, et al. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):1774–93.
3. Silver AH, Nazif JM. Bronchiolitis. *Pediatr Rev*. 2019 Nov 1;40(11):568–74.
4. González PA, Bueno SM, Carreño LJ, Riedel CA, Kalergis AM. Respiratory syncytial virus infection and immunity. *Rev Med Virol*. 2012 Jul;22(4):230–44.
5. Hon KL, Leung AKC, Wong AHC, Dudi A, Leung KKY. Respiratory Syncytial Virus is the Most Common Causative Agent of Viral Bronchiolitis in Young Children: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev* [Internet]. 2023 Aug 11 [cited 2023 Apr 12];19(2):139–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35950255/>
6. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2023 Feb 7];134(5):e1474–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25349312/>
7. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children. *Am Fam Physician* [Internet]. 2017 Jan 15 [cited 2023 May 28];95(2):94–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28084708/>
8. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: The virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5(SUPPL. A).
9. Díaz A. P V., Avendaño C. LF, Díaz A. P V., Avendaño C. LF. El virus respiratorio sincicial: patógeno de niños... y de grandes. *Revista chilena de enfermedades respiratorias* [Internet]. 2017 Dec [cited 2023 Apr 12];33(4):293–302. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482017000400293&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Díaz P V, FiDeL aVenDaño L. El virus respiratorio sincicial: patógeno de niños... y de grandes ACTUALIZACIÓN. *Rev Chil Enferm Respir*. 2017;33:293–302.
11. DAWSON-CASWELL M, HERBERT L, MUNCIE JR. Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. *Am Fam Physician* [Internet]. 2011 Jan 15 [cited 2023 May 28];83(2):141–6. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2011/0115/p141.html>
12. Schweon SJ. El virus respiratorio sincicial: más que una infección pediátrica. *Nursing (Brux)* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Apr 12];33(2):59–60. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-nursing-20-articulo-el-virus-respiratorio-sincicial-mas-S0212538216300206>

13. Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S, et al. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2012 Aug [cited 2023 Apr 12];166(8):700–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473882/>
14. Richard N, Komurian-Pradel F, Javouhey E, Perret M, Rajoharison A, Bagnaud A, et al. The impact of dual viral infection in infants admitted to a pediatric intensive care unit associated with severe bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2008 [cited 2023 Apr 19];27(3):213–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18277932/>
15. WHO Preferred Product Characteristics for Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccines [Internet]. [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-17.11>
16. La bronquiolitis alcanza esta semana su pico máximo de incidencia en España | Asociación Española de Pediatría [Internet]. [cited 2023 May 28]. Available from: <https://www.aeped.es/noticias/bronquiolitis-alcanza-esta-semana-su-pico-maximo-incidencia-en-espana>
17. SIVIC - VRS [Internet]. [cited 2023 Apr 12]. Available from: <https://sivic.salut.gencat.cat/vrs?regio=1>
18. Øymar K, Skjerven HO, Mikalsen IB. Acute bronchiolitis in infants, a review. 2014 [cited 2023 Apr 12]; Available from: <http://www.sjtrem.com/content/22/1/23>
19. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. Ingelfinger JR, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2016 Jan 7 [cited 2023 Apr 12];374(1):62–72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1413456>
20. Jordan I, Balaguer M. Immune response in RSV bronchiolitis: The key to more effective therapeutic interventions. 2012;
21. Jartti T, Smits HH, Bønnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR, et al. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019 Jan 1;74(1):40–52.
22. Rossi GA, Colin AA. Respiratory syncytial virus-Host interaction in the pathogenesis of bronchiolitis and its impact on respiratory morbidity in later life. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2017 Jun;28(4):320–31.
23. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Apr 12];35(12):519–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25452661/>
24. Borchers AT, Chang C, Eric Gershwin M, Gershwin LJ. Respiratory Syncytial Virus-A Comprehensive Review.

25. Esquivel RR. Factores de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis severa en niños menores de 2 años admitidos al Hospital del Niño, Panamá de diciembre de 2013 a abril de 2014. *Bronquiolitis severa Esquivel Artículos Originales. Pediatr Panamá.* 2016;45(3):26–32.
26. Cilla G, Sarasua A, Montes M, Arostegui N, Vicente D, Pérez-Yarza E, et al. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, Spain. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2006 Jun [cited 2023 Apr 13];134(3):506–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16638164/>
27. Welliver RC, Willison DF, Scott CA. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 13];143(5 SUPPL.):112–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14615709/>
28. Mcconnochie KM, Roghmann KJ. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child* [Internet]. 1986 [cited 2023 Apr 13];140(8):806–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3728410/>
29. Gajdos V, Beydon N, Bommenel L, Pellegrino B, De Pontual L, Bailleux S, et al. Inter-observer agreement between physicians, nurses, and respiratory therapists for respiratory clinical evaluation in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2023 Apr 16];44(8):754–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19598273/>
30. Balaguer M, Alejandro C, Vila D, Esteban E, Carrasco JL, Cambra FJ, et al. Bronchiolitis Score of Sant Joan de Déu: BROSJOD Score, validation and usefulness. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Jul 21];52(4):533–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.23546>
31. Purcell K, Fergie J. Lack of usefulness of an abnormal white blood cell count for predicting a concurrent serious bacterial infection in infants and young children hospitalized with respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2007 [cited 2023 Apr 16];26(4):311–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17414393/>
32. Prat C, Domínguez J, Rodrigo C, Giménez M, Azuara M, Jiménez O, et al. Procalcitonin, C-reactive protein and leukocyte count in children with lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2003 Nov [cited 2023 Apr 16];22(11):963–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14614368/>
33. La Regina DP, Bloise S, Pepino D, Iovine E, Laudisa M, Cristiani L, et al. Lung ultrasound in bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Apr 16];56(1):234–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.25156>

34. Basile V, Di Mauro A, Scalini E, Comes P, Lofù I, Mostert M, et al. Lung ultrasound: A useful tool in diagnosis and management of bronchiolitis. *BMC Pediatr* [Internet]. 2015 May 21 [cited 2023 Apr 16];15(1):1–8. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-015-0380-1>
35. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Jun 17 [cited 2023 Apr 16];2014(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24937099/>
36. Chavasse RJPG, Seddon P, Bara A, McKean MC. Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2002 Apr 22 [cited 2023 Apr 16];2002(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12137663/>
37. Chao JH, Sinert R. Is Nebulized Hypertonic Saline Solution Effective for Acute Bronchiolitis? *Ann Emerg Med* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Apr 16];69(1):e1–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27553481/>
38. Everard ML, Hind D, Ugonna K, Freeman J, Bradburn M, Dixon S, et al. Saline in acute bronchiolitis RCT and economic evaluation: hypertonic saline in acute bronchiolitis - randomised controlled trial and systematic review. *Health Technol Assess* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Apr 16];19(66):1–130. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26295732/>
39. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Apr 16];136(4):687–701. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26416925/>
40. Oakley E, Borland M, Neutze J, Acworth J, Krieser D, Dalziel S, et al. Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomised trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Apr 16];1(2):113–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429091/>
41. Kepreotes E, Whitehead B, Attia J, Oldmeadow C, Collison A, Searles A, et al. High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2017 Mar 4 [cited 2023 Apr 19];389(10072):930–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28161016/>
42. Pelletier JH, Au AK, Fuhrman D, Clark RSB, Horvat C. Trends in Bronchiolitis ICU Admissions and Ventilation Practices: 2010–2019. *Pediatrics* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Feb 7];147(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33972381/>
43. Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Apr 19];177(6):913–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29654399/>

44. Prais D, Schonfeld T, Amir J. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey before palivizumab use. *Pediatrics* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2023 Apr 19];112(3 Pt 1):548–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12949282/>
45. Linssen RS, Teirlinck AC, van Boven M, Biarent D, Stona L, Amigoni A, et al. Increasing burden of viral bronchiolitis in the pediatric intensive care unit; an observational study. *J Crit Care* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Apr 19];68:165–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34304966/>
46. Alverson B, Ralston S. ICU Use in Bronchiolitis: Why Has It Doubled? 2021 [cited 2023 Feb 7]; Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-046276>
47. Mahant S, Parkin PC, Thavam T, Imsirovic H, Tuna M, Knight B, et al. Rates in Bronchiolitis Hospitalization, Intensive Care Unit Use, Mortality, and Costs From 2004 to 2018. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Apr 19];176(3):270–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34928313/>
48. Pérez C, Peluffo G, Giachetto G, Menchaca A, Pérez W, Machado K, et al. Modalidades especiales de tratamiento: ventilación no invasiva y cánula nasal de alto flujo. *Arch Pediatr Urug* [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 12];91:40–7. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492020000700040&lng=es&nrm=iso&tlng=es
49. Yamila L, Nociti B. UPDATE Terapia con Cánula Nasal de Alto Flujo en Bronquiolitis Aguda.
50. Clark SJ, Eisenhut M, Sidaras D, Hancock SW, Newland P, Thorburn K. Open Access Myocardial injury in infants ventilated on the paediatric intensive care unit: a case control study. 2006; Available from: <http://ccforum.com/content/10/5/R128>
51. Thorburn K, Eisenhut M, Shauq A, Narayanswamy S, Burgess M. Right ventricular function in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Minerva Anesthesiol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 May 28];77(1):46–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21102401/>
52. Ventilación no invasiva en asma pediátrica – UCI Pediátrica [Internet]. [cited 2023 Dec 12]. Available from: <https://medicinacriticapediatrica.wordpress.com/2015/04/14/ventilacion-no-invasiva-en-asma-pediatria/>
53. Esposito S, Salice P, Bosis S, Ghiglia S, Tremolati E, Tagliabue C, et al. Altered cardiac rhythm in infants with bronchiolitis and respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2010 Oct 24 [cited 2023 Feb 19];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20969802/>

54. Huang M, Bigos D, Levine M. Ventricular arrhythmia associated with respiratory syncytial viral infection. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 1998 Nov [cited 2023 Feb 19];19(6):498–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9770583/>
55. Eisenhut M, Sidaras D, Johnson R, Newland P, Thorburn K. Cardiac troponin T levels and myocardial involvement in children with severe respiratory syncytial virus lung disease. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 2004 Jul;93(7):887–90.
56. Playfor SD, Khader A. Arrhythmias associated with respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Anaesth* [Internet]. 2005 Nov [cited 2023 Feb 19];15(11):1016–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16238569/>
57. Kawashima H, Inagaki N, Nakayama T, Morichi S, Nishimata S, Yamanaka G, et al. Cardiac Complications Caused by Respiratory Syncytial Virus Infection: Questionnaire Survey and a Literature Review. *Glob Pediatr Health* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 7];8:2333794X211044114. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34527765>
58. Checchia PA, Appel HJ, Kahn S, Smith FA, Shulman ST, Pahl E, et al. Myocardial injury in children with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2000 [cited 2023 Feb 19];1(2):146–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12813266/>
59. Moynihan JA, Brown L, Sehra R, Checchia PA. Cardiac Troponin I as a Predictor of Respiratory Failure in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infections: A Pilot Study. *American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2003 [cited 2023 Apr 20];21(6):479–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14574656/>
60. Puchkov GF, Min'kovich BM. [Respiratory syncytial infection in a child complicated by interstitial myocarditis with fatal outcome]. *Arkh Patol* [Internet]. 1972 Jan 1 [cited 2023 Mar 23];34(1):70–3. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/5037852>
61. Claudia Massolo A, Vanina Cantone G, Maria Caterina Musolino A, Corsini I, Patel N, Evangelisti M, et al. Myocardial strain on admission predicts disease severity in infants hospitalized for bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Jan 18];55(5):1217–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32134213/>
62. Rodriguez-Gonzalez M, Perez-Reviriego AA, Castellano-Martinez A, Lubian-Lopez S, Benavente-Fernandez I. Left ventricular dysfunction and plasmatic NT-proBNP are associated with adverse evolution in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Diagnostics*. 2019 Sep 1;9(3).
63. Rodriguez-Gonzalez M, Rodriguez-Campoy P, Estalella-Mendoza A, Castellano-Martinez A, Flores-Gonzalez JC. Characterization of Cardiopulmonary Interactions and Exploring Their Prognostic Value in Acute Bronchiolitis: A Prospective Cardiopulmonary

- Ultrasound Study. Tomography [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Feb 8];8(1):142–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35076624/>
64. Horter T, Nakstad B, Ashtari O, Lee A. Infection and Drug Resistance Dovepress Right and left ventricular function in hospitalized children with respiratory syncytial virus infection. 2017 [cited 2023 Feb 7]; Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S141290>
 65. Rodriguez-Gonzalez M, Perez-Reviriego AA, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM. The assessment of myocardial strain by cardiac imaging in healthy infants with acute bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis. *Diagnostics*. 2020 Jun 1;10(6).
 66. Rodriguez-Gonzalez M, Benavente-Fernandez I, Castellano-Martinez A, Lechuga-Sancho AM, Lubian-Lopez SP. NT-proBNP plasma levels as biomarkers for pulmonary hypertension in healthy infants with respiratory syncytial virus infection. *Biomark Med* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 7];13(8):605–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157543/>
 67. Bardi-Peti L, Eugen;, Ciofu P, Carol ". *Maedica-a Journal of Clinical Medicine Pulmonary hypertension during acute respiratory diseases in infants*. Vol. 5, *Maedica A Journal of Clinical Medicine*. 2010.
 68. Kimura D, Saravia J, Jaligama S, McNamara I, Vu LD, Sullivan RD, et al. New mouse model of pulmonary hypertension induced by respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Feb 7];315(3):H581–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29906223/>
 69. Kimura D, McNamara IF, Wang J, Fowke JH, West AN, Philip R. Pulmonary hypertension during respiratory syncytial virus bronchiolitis: a risk factor for severity of illness. *Cardiol Young* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Jan 7];29(5):615–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31104634/>
 70. Sreeram N, Watson JG, Hunter S. Cardiovascular Effects of Acute Bronchiolitis. *Acta Paediatr* [Internet]. 1991 Jan 1 [cited 2023 May 28];80(1):133–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1651-2227.1991.tb11747.x>
 71. Fitzgerald D, Davis GM, Rohlicek C, Gottesman R. Quantifying pulmonary hypertension in ventilated infants with bronchiolitis: A pilot study. *J Paediatr Child Health*. 2001;37(1):64–6.
 72. Dragulescu A, Mertens LL. Developments in echocardiographic techniques for the evaluation of ventricular function in children. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2010 Nov [cited 2023 Apr 24];103(11–12):603–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21147445/>
 73. Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, et al. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: practice guidelines and

recommendations for training. Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2011 Oct [cited 2023 Apr 24];24(10):1057–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21933743/>

74. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2010 May [cited 2023 Apr 24];23(5):465–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20451803/>
75. Núñez-Gil IJ, Rubio MD, Cartón AJ, López-Romero P, Deiros L, García-Guereta L, et al. Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 Spanish children and adolescents. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2011 Aug [cited 2023 Apr 26];64(8):674–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684663/>
76. Koestenberger M. Transthoracic echocardiography in children and young adults with congenital heart disease. *ISRN Pediatr* [Internet]. 2012 Jun 13 [cited 2023 May 28];2012:1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22778987/>
77. Matos J, Kronzon I, Panagopoulos G, Perk G. Mitral annular plane systolic excursion as a surrogate for left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2012 Sep [cited 2023 Apr 26];25(9):969–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22795199/>
78. Main AB, Braham R, Campbell D, Inglis AJ, Mclean A, Orde S. Subcostal TAPSE: a retrospective analysis of a novel right ventricle function assessment method from the subcostal position in patients with sepsis. [cited 2023 Apr 26]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s13089-019-0134-7>
79. Harada K, Tamura M, Yasuoka K, Toyono M. A comparison of tissue Doppler imaging and velocities of transmitral flow in children with elevated left ventricular preload. *Cardiol Young* [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 28];11(3):261–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11388619/>
80. Koopman LP, Slorach C, Manlhiot C, McCrindle BW, Friedberg MK, Mertens L, et al. Myocardial tissue doppler velocity imaging in children: Comparative study between two ultrasound systems. *Journal of the American Society of Echocardiography* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2023 Apr 28];23(9):929–37. Available from: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/myocardial-tissue-doppler-velocity-imaging-in-children-comparativ>

81. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007 May 15 [cited 2023 Apr 28];49(19):1903–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17498573/>
82. Sanchez Mejia AA, Simpson KE, Hildebolt CF, Pahl E, Matthews KL, Rainey CA, et al. Tissue Doppler septal Tei index indicates severity of illness in pediatric patients with congestive heart failure. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 28];35(3):411–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24061276/>
83. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2005 [cited 2023 Apr 28];18(12):1440–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16376782/>
84. Jashari H, Rydberg A, Ibrahim P, Bajraktari G, Kryeziu L, Jashari F, et al. Normal ranges of left ventricular strain in children: a meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;
85. Tissot C, Singh Y, Sekarski N. Echocardiographic Evaluation of Ventricular Function—For the Neonatologist and Pediatric Intensivist. *Front Pediatr* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 28];6:1. Available from: [/pmc/articles/PMC5893826/](https://pmc/articles/PMC5893826/)
86. Mawad W, Friedberg MK. The continuing challenge of evaluating diastolic function by echocardiography in children: developing concepts and newer modalities. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Apr 28];32(1):93–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27898434/>
87. Firstenberg MS, Greenberg NL, Main ML, Drinko JK, Odabashian JA, Thomas JD, et al. Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload. *J Appl Physiol* (1985) [Internet]. 2001 [cited 2023 Apr 28];90(1):299–307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11133922/>
88. Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, et al. Impact of cardiac growth on doppler tissue imaging velocities: A study in healthy children. *Journal of the American Society of Echocardiography* [Internet]. 2004 Mar [cited 2023 Apr 28];17(3):212–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14981417/>
89. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. [cited 2023 Apr 28]; Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/28/20/2539/413883>
90. Recher M, Botte A, Soquet J, Baudalet JB, Godart F, Leteurtre S. Assessment of left-ventricular diastolic function in pediatric intensive-care patients: a review of parameters

and indications compared with those for adults. *World J Pediatr* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Apr 28];17(1):21–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32506345/>

91. Kirkpatrick EC. Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. *Paediatr Respir Rev*. 2013 Sep;14(3):157–64.
92. Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, Gollop ND, Wilson AM, Lowery C, et al. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography—A comprehensive review. *IJC Heart & Vasculature*. 2016 Sep 1;12:45–51.
93. Augustine DX, Coates-Bradshaw LD, Willis J, Harkness A, Ring L, Grapsa J, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. 2018; Available from: www.echoprspract.com
94. Jone PN, Ivy DD. Echocardiography in pediatric pulmonary hypertension. *Front Pediatr*. 2014 Nov 1;2(NOV):124.
95. Abraham S, Weismann CG. Left Ventricular End-Systolic Eccentricity Index for Assessment of Pulmonary Hypertension in Infants. *Echocardiography* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2022 Jan 18];33(6):910–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26773570/>
96. D’Alto M, Romeo E, Argiento P, Di Salvo G, Badagliacca R, Cirillo AP, et al. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Echocardiography* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Jan 17];32 Suppl 1(S1):23–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25244441/>
97. D’Alto M, Bossone E, Opotowsky AR, Ghio S, Rudski LG, Naeije R. Strengths and weaknesses of echocardiography for the diagnosis of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018 Jul 15 [cited 2022 Jan 17];263:177–83. Available from: <http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167527317338901/fulltext>
98. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic Indexes for the Non-Invasive Evaluation of Pulmonary Hemodynamics. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010 Mar;23(3):225–39.
99. Mallery JA, Gardin JM, King SW, Ey S, Henry WL. Effects of heart rate and pulmonary artery pressure on Doppler pulmonary artery acceleration time in experimental acute pulmonary hypertension. *Chest*. 1991;100(2):470–3.
100. Zerpa DP, Fernández A, Estigarribia J, Diego D, Zerpa¹ P, Fernández¹ A, et al. Echocardiographic estimation of pulmonary arterial pressure. *Revista Uruguaya de Cardiología* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 May 28];34(3):109–44. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202019000300109&lng=es&nrm=iso&tlng=es

101. Vega J, Gabrielli L, McNab P, Córdova S, Vega J, Gabrielli L, et al. Aporte diagnóstico de la ecocardiografía modo M de la válvula pulmonar. *Revista chilena de cardiología* [Internet]. 2018 Aug [cited 2023 Dec 12];37(2):120–5. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602018000200120&lng=en&nrm=iso&tlng=en
102. Bréchet N, Gambotti L, Lafitte S, Roudaut R. Usefulness of right ventricular isovolumic relaxation time in predicting systolic pulmonary artery pressure. *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2008 Jul [cited 2023 Apr 29];9(4):547–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18490309/>
103. Lazzeri C, Cianchi G, Bonizzoli M, Batacchi S, Peris A, Gensini GF. The potential role and limitations of echocardiography in acute respiratory distress syndrome. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Apr 30];10(2):136–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26660667/>
104. Dong D, Wang Y, Wang C, Zong Y. Effects of transthoracic echocardiography on the prognosis of patients with acute respiratory distress syndrome: a propensity score matched analysis of the MIMIC-III database. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Apr 30];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35752780/>
105. Bonizzoli M, Cipani S, Lazzeri C, Chiostrri M, Ballo P, Sarti A, et al. Speckle tracking echocardiography and right ventricle dysfunction in acute respiratory distress syndrome a pilot study. *Echocardiography* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Apr 30];35(12):1982–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30295972/>
106. Lazzeri C, Bonizzoli M, Batacchi S, Socci F, Matucci-Cerinic M, Peris A. Combined lung and cardiac ultrasound in COVID-related acute respiratory distress syndrome. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Apr 30];16(7):1779–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33704675/>
107. Yang C, Ma J, Guo L, Li B, Wang L, Li M, et al. NT-Pro-BNP and echocardiography for the early assessment of cardiovascular dysfunction in neonates with sepsis. *Medicine* [Internet]. 2022 Sep 16 [cited 2023 Apr 30]; 101(37):E30439. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36123906/>
108. Lanspa MJ, Cirulis MM, Wiley BM, Olsen TD, Wilson EL, Beesley SJ, et al. Right Ventricular Dysfunction in Early Sepsis and Septic Shock. *Chest* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Apr 30];159(3):1055–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068615/>
109. Sanfilippo F, La Rosa V, Grasso C, Santonocito C, Minardi C, Oliveri F, et al. Echocardiographic Parameters and Mortality in Pediatric Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 30];22(3):251–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264235/>

110. Haileselassie B, Su E, Pozios I, Fiskum T, Thompson R, Abraham T. Strain Echocardiography Parameters Correlate With Disease Severity in Children and Infants With Sepsis. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2023 Apr 30];17(5):383–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26963758/>
111. Hernández-Ramírez J, Núñez-Martínez M, Domínguez-Silva J. Interpretación de biomarcador de patología cardiaca aguda vs crónica con el uso de troponina I ultrasensible (HsCTnl) en población de Hospital de Tercer Nivel de Atención. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 29];67(1):9–16. Available from: www.medigraphic.com/patologiaclinicawww.medigraphic.org.mx
112. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. structure and functions. *Biochemistry (Moscow)*. 2013;78(13):1447–65.
113. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Mar 29];7(6):553–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29278915/>
114. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Mar 29];113(14):1708–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29016754/>
115. Rodríguez-González M, Estepa-Pedregosa L, Estalella-Mendoza A, Castellano-Martínez A, Rodríguez-Campoy P, Carlos Flores-González J. Early elevated NT-proBNP but not troponin I is associated with severe bronchiolitis in infants. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Feb 8];518:173–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33831420/>
116. Clerico A, Aimo A, Cantinotti M. Cardiac biomarkers for outcome prediction in infant bronchiolitis: Too soon to discard troponin? *Clin Chim Acta* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Feb 8];518:170–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33839092/>
117. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2004 Mar 15 [cited 2023 Mar 31];6(3):257–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14987573/>
118. Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J Card Fail* [Internet]. 2005 [cited 2023 Mar 31];11(5 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15948107/>
119. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide--where are we now? *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2023 Mar 31];46(11):1507–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18842106/>
120. Reel B, Oishi PE, Hsu JH, Gildengorin G, Matthay MA, Fineman JR, et al. Early Elevations in B-Type Natriuretic Peptide Levels Are Associated With Poor Clinical Outcomes in

- Pediatric Acute Lung Injury. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2021 Jul 21];44(11):1118. Available from: [/pmc/articles/PMC4427345/](#)
121. Li J, Ye H, Zhao L. B-type natriuretic peptide in predicting the severity of community-acquired pneumonia. *World J Emerg Med* [Internet]. 2015;6(2):131–6. Available from: [www.wjem.org](#)
 122. Sahingozlu T, Karadas U, Eliacik K, Bakiler AR, Ozdemir Karadas N, Kanik MA, et al. Brain natriuretic peptide: The reason of respiratory distress is heart disease or lung disease? *American Journal of Emergency Medicine*. 2015 May 1;33(5):697–700.
 123. Vulevic B, Cowley C. Amino-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: Heart or lung disease in pediatric respiratory distress? *J Pediatr* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2021 Jul 21];147(5):710–1. Available from: [http://www.jpeds.com/article/S0022347605008231/fulltext](#)
 124. Anil M, Göç Z, Avcı R, Gökalp G, Bıçlıoğlu Y, Kamıt-Can F, et al. B-type natriuretic peptide is a useful biomarker predicting disease severity in children with isolated bronchiolitis in the emergency department. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2017;59(5):561–9.
 125. Edwards KD, Tighe MP. How to use N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in assessing disease severity in bronchiolitis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Feb 8];105(5):282–8. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615845/](#)
 126. Rossi ML, Hadley SM, Randanne PC, Escobar-Diaz MC, Camprubi MC, Jordan I, et al. Cardiac function in bronchiolitis: Not only a right ventricle matter. *Pediatr Pulmonol*. 2023 Jan 1;58(1):288–96.
 127. Rossi ML, Escobar-Diaz MC, Hadley SM, Randanne PC, Sanchez-de-Toledo J, Jordan I. Echocardiographic Markers of Mild Pulmonary Hypertension are not Correlated with Worse Respiratory Outcomes in Infants with Bronchiolitis. *Pediatr Cardiol*. 2023 Jan 1;44(1):237–44.
 128. Little WC, Warner JG, Rankin KM, Kitzman DW, Cheng CP. Evaluation of left ventricular diastolic function from the pattern of left ventricular filling. *Clin Cardiol*. 1998;21(1):5–9.
 129. Recher M, Botte A, Soquet J, Baudalet JB, Godart F, Leteurtre S. Assessment of left-ventricular diastolic function in pediatric intensive-care patients: a review of parameters and indications compared with those for adults. *World J Pediatr* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Apr 28];17(1):21–30. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32506345/](#)
 130. Homma Y, Hayabuchi Y, Terada T, Inoue M, Mori K. Early Diastolic Left Ventricular Relaxation in Normal Neonates is Influenced by Ventricular Stiffness and Longitudinal Systolic Function. *Int Heart J* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 9];59(1):149–53. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29332921/](#)

131. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2015 Jun 25 [cited 2023 Apr 30];41(6):1004–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25800584/>
132. Ayoub KF, Pothineni NVK, Rutland J, Ding Z, Mehta JL. Immunity, Inflammation, and Oxidative Stress in Heart Failure: Emerging Molecular Targets. *Cardiovasc Drugs Ther* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 May 28];31(5–6):593–608. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28956198/>
133. Milinković I, Polovina M, Simeunović DS, Ašanin M, Seferović PM. Oxidative stress and inflammation in heart failure: The best is yet to come. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 May 28];27(5):490–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32013599/>
134. Flynn A, Chokkalingam Mani B, Mather PJ. Sepsis-induced cardiomyopathy: a review of pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2010 Nov [cited 2023 May 8];15(6):605–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20571889/>
135. Tsolaki V, Makris D, Mantzarlis K, Zakynthinos E. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: Oxidative Implications in the Initiation and Resolution of the Damage. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2017 [cited 2023 May 8];2017. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29057035/>
136. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 May 8];24(4):292–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29846206/>