



# BUAP

Facultad de Medicina  
Hospital General de Puebla.  
"Dr. Eduardo Vázquez N."

## "EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONÍA"

Tesis para obtener el Diploma de  
Especialidad en Pediatría

Presenta: BERNABE JIMENEZ ABRIL  
BENAZIR

Directores: DR PEÑA VELEZ RUBEN ASESOR  
METODOLOGICO Y ASESOR EXPERTO



HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA "DR EDUARDO  
VAZQUEZ NAVARRO"

Número de Registro 06/CEI/AUT/2023 \_\_\_\_\_

H. Puebla de Z. Diciembre del 2023.

No. CVU: 2054102

liberacion.bibliotecas@correo.buap.mx con atención a la Li.  
Nora Álvarez. Atentamente Lic. Juan Carlos de la Riva  
Patricio Jefe de Servicios Especializados de Información



### FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

**INSTRUCTIVO:** Este formato será elaborado en original y copia, permaneciendo el original en la Jefatura de Enseñanza y la copia en poder del autor. De faltar algunas firmas no podrá imprimirse la investigación.

Por medio de la presente me dirijo al Comité de Investigación del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N., para informar que autorizo la impresión de Tesis del Protocolo denominado: \_\_\_\_\_  
"EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONÍA"

Con número de registro: 06/CEI/AUT/2023

Del Dr. Abril Benazir Bernabe Jiménez

Para la obtención del título de la Especialidad de Pediatría

Fecha: 29 de Diciembre del 2023

Director de Tesis

Dr. Rubén Peña Velez  
Nombre

Firma

Asesor Metodológico

Dr. Rubén Peña Velez  
Nombre

Firma

Se autoriza impresión de Tesis

DR. JUAN ALBERTO CARRASCO VILLANUEVA  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



FECHA: 29/12/2023

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDIDATORIAS**

Agradezco a la vida por siempre brindarme la oportunidad de estar en los sitios que siempre he deseado, a mis padres, quienes sin lugar a duda han fomentado mi propia toma de decisiones y el apoyo de estas, a mis maestros en todos los niveles académicos, que sin su ejemplo no existirían nuestras aspiraciones, al Dr. Rubén Peña Vélez por su tiempo valioso donado, y a los niños quienes de manera involuntaria son partícipes de nuestro crecimiento.

## ÍNDICE GENERAL

<b>LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS</b> .....	1
<b>RESUMEN</b> .....	2
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	6
<b>Antecedentes Generales</b> .....	6
<b>Antecedentes Específicos</b> .....	14
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	19
<b>DEFINICIÓN DEL PROBLEMA</b> .....	20
<b>HIPÓTESIS</b> .....	21
<b>OBJETIVOS</b> .....	22
<b>General</b> .....	22
<b>Particulares</b> .....	22
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	23
<b>Diseño del proyecto</b> .....	23
<b>Definición del universo del trabajo:</b> .....	23
<b>Definición de variables y unidades de medición:</b> .....	23
<b>Definición de variables y unidades de medición</b> .....	24
<b>Recolección de la información:</b> .....	27
<b>Procesamiento y Presentación de la Información</b> .....	28
<b>ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN</b> .....	30
<b>Programa de trabajo</b> .....	30
<b>Bioética</b> .....	32
<b>RESULTADOS</b> .....	34
<b>CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS</b> .....	37
<b>ANEXOS</b> .....	40
<b>Anexo 1</b> .....	40
<b>Anexo 2</b> .....	41
<b>Anexo 3</b> .....	42
<b>Anexo 4</b> .....	44
<b>REFERENCIAS</b> .....	45

## INDICE DE CUADROS Y FIGURAS

Tabla 1. Marcadores sanguíneos en pacientes estudiados.....	35
Tabla 2. Correlación de Spearman de ALT con parámetros bioquímicos, procalcitonina y leucocitos. .....	35
Figura 1. Curva ROC del valor de GGT para Necesidad de Dispositivo de Ventilación Avanzado.....	36

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AlaninoaminoTransferasa o Transaminasa Glutámico Pirúvico (TGP)

Aspartatoaminotransferasa o Transaminasa glutamato oxaloacética (TGO)

Gamma-glutamil transferasa (GGT)

Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Reacción en cadena de polimerasa (PCR)

Organización mundial de la salud (OMS)

## RESUMEN

La NAC es una infección del tracto respiratorio bajo, frecuente en los niños y un importante problema de salud pública por la morbimortalidad que representa en la edad pediátrica. Según la OMS, la NAC representa el 14% de todas las defunciones de niños menores de 5 años y en 2019 provocó la muerte de 740,180 niños. Actualmente se calcula que ocasiona 1.2 millones de fallecimientos anuales en niños menores de 5 años, lo que representa hasta el 18% de todas las muertes en este grupo de edad.

Las transaminasas son enzimas intracelulares presentes en los hepatocitos y otras células del cuerpo. Las dos más importantes son la glutámico-oxalacético transaminasa o aspartato aminotransferasa (AST), que es menos específica y la glutámico-pirúvico transaminasa o alanina aminotransferasa (ALT), más específica hepática

La elevación o alteración de las transaminasas puede aparecer en el contexto del estudio de una enfermedad del hígado o como hallazgo incidental en un estudio de laboratorio realizado por otras causas. Las elevaciones de transaminasas generan con frecuencia evaluaciones incompletas e innecesarias, pero la hipertransaminasemia persistente necesita una evaluación sistemática para establecer la etiología. En población adulta, se ha identificado que existe alteración de las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad e incluso esta alteración puede representar un factor pronóstico de la enfermedad. Durante la fase vírica de la NAC, el microorganismo puede propagarse a otros tejidos y órganos, incluido el hígado. Las observaciones que se han presentado indican que los pacientes pediátricos con enfermedad respiratoria muestran actividades elevadas de enzimas hepáticas en suero como un indicador de compromiso hepático.

El mecanismo de lesión sugiere que el virus puede unirse a receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2, situados en las células hepáticas, en los conlangiocitos, tras esta unión al receptor y entrada en la célula, inician mecanismos de replicación para generar nuevo ARN viral y sintetizar proteínas estructurales necesarias para el ensamble y liberación de nuevas partículas virales

En cuanto a los resultados obtuvimos una diferencia en cuanto a el sexo del 40% femenino, la mediana de edad fue de 12 meses, el estado nutricional con mayor prevalencia fue el

eutrófico, seguido por la desnutrición y no hubo diferencia con la transaminasemia y este, por otro lado la ALT se elevó en el 43.8% de los casos, con una elevación de 2 veces el valor normal en el 25%, 3 veces en el 12.5% y 3 y 4 veces el 2.5%, no hubo asociación entre la elevación de la GGT con la elevación de Procalcitonina pero si encontramos una predicción importante para la asociación de la elevación de la GGT con el uso de soporte ventilatorio avanzado.

Nuestro estudio presentó algunas debilidades por ser una muestra limitada, unicéntrico, no contamos con determinación de PCR para etiología de la Neumonía, y se incluyeron pacientes con alteración del estado nutricional, sin embargo, nuestro estudio suma evidencia a la importancia de la evaluación de la función hepática en niños con neumonía.



## SUMMARY

CAP is a lower respiratory tract infection, common in children and an important public health problem due to the morbidity and mortality it represents in the pediatric age. According to the WHO, CAP represents 14% of all deaths in children under 5 years of age and in 2019 it caused the death of 740,180 children. It is currently estimated to cause 1.2 million deaths annually in children under 5 years of age, which represents up to 18% of all deaths in this age group.

Transaminases are intracellular enzymes present in hepatocytes and other cells in the body. The two most important are glutamic-oxaloacetic transaminase or aspartate aminotransferase (AST), which is less specific, and glutamic-pyruvic transaminase or alanine aminotransferase (ALT), which is more liver-specific.

Elevation or alteration of transaminases may appear in the context of the study of liver disease or as an incidental finding in a laboratory study performed for other causes. Transaminase elevations frequently result in incomplete and unnecessary evaluations, but persistent hypertransaminasemia requires systematic evaluation to establish etiology. In the adult population, it has been identified that there is an alteration in liver function tests in patients with community-acquired pneumonia and this alteration may even represent a prognostic factor for the disease. During the viral phase of CAP, the organism can spread to other tissues and organs, including the liver. The observations that have been presented indicate that pediatric patients with respiratory disease show elevated serum liver enzyme activities as an indicator of hepatic compromise.

The mechanism of injury suggests that the virus can bind to angiotensin-converting enzyme 2 receptors, located in liver cells, in cholangiocytes, after this binding to the receptor and entry into the cell, they initiate replication mechanisms to generate new viral RNA. and synthesize structural proteins necessary for the assembly and release of new viral particles.

Regarding the results, we obtained a difference in terms of sex of 40% female, the median age was 12 months, the nutritional status with the highest prevalence was eutrophic, followed by malnutrition and there was no difference with transaminasemia and this , on the other hand, ALT was elevated in 43.8% of cases, with an elevation of 2 times the normal

value in 25%, 3 times in 12.5% and 3 and 4 times in 2.5%, there was no association between elevation of GGT with elevation of Procalcitonin but we did find an important prediction for the association of elevation of GGT with the use of advanced ventilatory support.

Our study presented some weaknesses because it was a limited, single-center sample, we did not have CRP determination for the etiology of Pneumonia, and patients with altered nutritional status were included. However, our study adds evidence to the importance of evaluating the Liver function in children with pneumonia.

## MARCO TEÓRICO

### Antecedentes Generales

#### **Neumonía Adquirida en la Comunidad en la Edad Pediátrica.**

La Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es una infección del tracto respiratorio bajo, frecuente en los niños y es considerado un importante problema de salud pública por la morbimortalidad que representa en la edad pediátrica(1), sobre todo en países en vías de desarrollo, dentro de los cuales se encuentra México y la mayoría de los países latinoamericanos, cambiando considerablemente las estadísticas en los últimos años por los programas de inmunización, así como con las nuevas investigaciones en el tema(2).

La desnutrición, el hacinamiento en los hogares y la exposición a la contaminación del aire debido a la combustión doméstica de combustibles de biomasa, también pueden contribuir a la carga de neumonía en los países de bajos ingresos(3).

La Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) se caracteriza por tener una duración inferior a 14 días, o iniciada en los últimos 14 días, adquirida en la comunidad, que produce tos, dificultad respiratoria y con evidencia radiológica de infiltrado pulmonar agudo(4).

Técnicamente el diagnóstico de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es histológico, en zonas del mundo con recursos socioeconómicos bajos se admite la posibilidad de diagnosticar la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) únicamente por medio del cuadro clínico, de acuerdo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que consideran el diagnóstico presumible de neumonía en los lactantes y niños de la siguiente forma: fiebre, tos, rechazo de la alimentación y/o dificultad respiratoria y cambios radiográficos. La determinación de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es más problemática en lactantes por las semejanzas en las manifestaciones clínicas y radiológicas de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) y la bronquiolitis(5).

## **Epidemiología**

La incidencia de la neumonía generalmente varía dependiendo de diversos factores, uno de ellos puede ser por grupos de edad y entre países en desarrollo y desarrollados. A nivel mundial, la neumonía es la principal causa de morbilidad y mortalidad pediátrica (6). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la neumonía representa el 14% de todas las defunciones de niños menores de 5 años y en 2019 provocó la muerte de 740,180 niños. Actualmente se calcula que ocasiona 1.2 millones de fallecimientos anuales en niños menores de 5 años, lo que representa hasta el 18% de todas las muertes en este grupo de edad(7). La incidencia anual global de neumonía en niños menores de 5 años es de 150-156 millones de casos, lo que conduce a un estimado de dos millones de muertes al año, en la mayoría en países en desarrollo. El 40% de los casos requiere hospitalización. En los países desarrollados, la incidencia anual de neumonía se estima en 33 por cada 10,000 en niños menores de 5 años y 14.5 por 10,000 en niños de 0 a 16 años. En los Estados Unidos, la neumonía se estima en 2.6% de menores de 17 años. Afortunadamente, la tasa de mortalidad en los países desarrollados es de menos de 1 por cada 1,000 niños por año(8).

## **Factores de Riesgo**

Se han identificado factores de riesgo para la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) dependientes del huésped y factores ambientales, entre ellos las enfermedades crónicas, prematuridad, baja condición social, malnutrición, asma e hiperreactividad bronquial. La asistencia a guarderías, el tabaquismo pasivo y la exposición a contaminantes del ambiente, son factores que tienden a descuidarse en el entorno social, sin embargo, estos factores también impactan en el desarrollo de infecciones respiratorias en la edad pediátrica (9,10).

## **Etiología**

En relación con la etiología, en niños menores de 2 años la prevalencia de infecciones virales como etiología de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) y se estima que se presenta en el 14-62%. El virus respiratorio sincitial es el más frecuente, pero otros virus como rinovirus, parainfluenza, influenza y adenovirus son también agentes prevalentes en la mayoría de los estudios.

El *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) es el principal agente bacteriano de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) en la edad pediátrica. La prevalencia de etiología de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) *S. pneumoniae* varía según el método diagnóstico utilizado, pero representa hasta el 37-44% en estudios hospitalarios que emplean diferentes técnicas diagnósticas (11,12). No obstante, la evolución de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) ha sufrido variaciones importantes relacionadas con la introducción de vacunas frente a patógenos involucrados en su etiología (como *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae*), un mejor uso de fármacos antibióticos, así como con otros factores asociados a tendencias epidemiológicas independientes(13).

Hasta el 90% de las infecciones agudas del tracto respiratorio (IRA) son de etiología viral causadas en su mayoría por rinovirus, virus respiratorio sincitial (RSV), metapneumovirus humano (hMPV), virus de la influenza, coronavirus humano (HCoV), virus parainfluenza y adenovirus.

El tracto respiratorio como primer punto de entrada se ve afectado principalmente cuando la replicación viral provoca la destrucción del tejido de las vías respiratorias por pérdida de células, hiperplasia de células caliciformes, alteración de la secreción de moco y/o bioquímica. En consecuencia, el dolor de garganta, el dolor de cabeza, los estornudos, la secreción y la congestión nasales como signos clínicos, suelen aparecer de manera temprana en el curso de la enfermedad seguida posteriormente de tos. Durante la fase vírica caracterizada por fiebre y escalofríos, el virus puede propagarse a otros tejidos y órganos, incluido el hígado. Las observaciones en la práctica clínica de rutina indican que los pacientes pediátricos con neumonía muestran actividades elevadas de enzimas hepáticas en suero como un indicador de compromiso hepático, así también el virus o su material genético podrían aislarse del líquido cefalorraquídeo, sangre periférica, y miocardio lo que indica una diseminación sistémica(14).

Otro tipo de Neumonía, la cual no abordaremos en este estudio, pero es importante tener en cuenta, es la Neumonía asociada al uso del ventilador mecánico, la cual es una neumonía nosocomial en un paciente que ha estado con asistencia respiratoria mecánica durante al menos 48 horas, y es la segunda infección nosocomial más común en las unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos, esta se asocia con tiempos más prolongados

en esta fase de ventilación y estancia en la unidad de cuidados siendo, que al adquirir esta infección se alargará aún más la permanencia, y es el principal motivo para iniciar antibióticos; cuando ocurre de manera temprana es dentro de los 4 días posteriores al inicio de la ventilación mecánica y con mayor frecuencia se debe a *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, mientras que la de aparición tardía suele ser causada por bacilos gramnegativos como (15) *Estafilococos aureus*, incluyendo los meticilino resistentes. En consecuencia, la prevención y el diagnóstico precoz de la Neumonía asociada a los cuidados de la ventilación mecánica son objetivos clave, así como la enfermedad periodontal y la mala higiene bucal previa juegan un papel importante (16).

### **Cuadro Clínico**

Sobre la base de signos y síntomas clínicos es difícil diferenciar entre neumonía bacteriana y viral, o entre neumonía típica y atípica. La neumonía bacteriana típica se caracteriza por fiebre, dolor torácico, dolor abdominal. Tiende ser común que los pacientes que la padecen, pueden presentar tos, aunque puede ser leve. La auscultación pulmonar inicialmente puede ser normal, posteriormente se encuentra hipoventilación y crepitantes (17). La neumonía atípica (*M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*, *Legionella* spp.) cursa generalmente de forma subaguda y sin afectación importante del estado general. La tos es el síntoma predominante y se suele acompañar de fiebre, mialgias, rinitis y faringitis. Pueden referir dolor torácico generalizado en relación con los accesos repetidos de tos seca. Suele afectar más a niños mayores, en los que se observa con frecuencia una discrepancia entre la semiología respiratoria y la escasa afectación del estado general (4). Las neumonías virales son más frecuentes en niños pequeños y se suelen presentar más síntomas, con afectación a otros órganos y sistemas. La fiebre, la tos y la afectación del estado general es variable. En la auscultación se encuentran sibilancias como crepitantes de forma difusa.

La presentación clínica de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) puede variar con la edad, el agente etiológico y la extensión de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas son diversas y podrían estar ausentes principalmente en neonatos y lactantes. Los niños con Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) presentan fiebre, taquipnea, disnea, tos, sibilancias, dolor torácico. Ocasionalmente se refiere dolor abdominal, vómitos, y cefalea (18,19).

## Estudios de Apoyo Diagnóstico

En cuanto a la imagenología, la radiografía de tórax es el examen radiológico inicial para establecer el diagnóstico de neumonía. Debe realizarse con adecuados estándares técnicos. La proyección utilizada habitualmente en pediatría es anteroposterior. Existen dos patrones radiológicos principales de neumonía: alveolar e intersticial y, aunque clásicamente cada uno se ha relacionado con un tipo de infección bacteriana, por un lado, y vírica o por Mycoplasma, por otro, de forma respectiva, ninguno es exclusivo de una etiología concreta(20), así que no debería de considerarse como un patrón definitivo para el inicio de tratamiento antimicrobiano. Los engrosamientos peribronquiales y las áreas múltiples de atelectasias, infiltrados parcheados de pequeño tamaño, tampoco deben ser considerados neumonías radiológicas, excepto si se acompañan de derrame pleural(5). Se recomiendan radiografías en niños hospitalizados con hipoxemia o dificultad respiratoria y en aquellos con sospecha de complicaciones, como derrames paraneumónicos, neumonía necrotizante o neumotórax.

Hablando de estudios de laboratorio, un recuento de leucocitos mayor de 15.000 células por mm<sup>3</sup>, sugiere una asociación con la neumonía bacteriana, aunque tiene baja especificidad. La presencia de desviación a la izquierda es un indicador fiable de etiología bacteriana y un predominio linfocitario lo es, de etiología viral. Con respecto a los reactantes de fase aguda: la proteína C reactiva es un marcador de inflamación poco específico, aunque una cifra superior a 60 mg/L podría orientar hacia una etiología bacteriana.

La procalcitonina la cual es un péptido cuyos niveles séricos se cree que aumentan durante las infecciones bacterianas, pero no durante las virales, por lo cual cuando esta se encuentra  $\geq 1$  ng/mL hace concluir que la probabilidad de neumonía bacteriana sea 4 veces mayor, aunque también es importante tener en cuenta que es poco probable que un nivel de procalcitonina sérica proporcione información que permita determinar de inmediato si la infección es bacteriana, además de que es necesario administrar antibióticos y/o si la infección es viral y estos se pueden suspender. La sensibilidad y la especificidad son demasiado bajas y variables para que los resultados se utilicen con confianza en el proceso de toma de decisiones.

En un estudio realizado en Texas, publicado en la IDSA (Infectious Diseases Society of America) se seleccionó un nivel de corte de procalcitonina de 0,5 µg/L, determinando que las mediciones seriadas de procalcitonina podrían ayudar a determinar la duración de la terapia con antibiótico, con una sensibilidad general del 55% para detectar infecciones bacterianas, con una especificidad aún más baja, por lo cual es difícil determinar que un nivel de procalcitonina aumentaría el juicio clínico o cambiaría el cumplimiento de los programas de tratamiento generalmente recomendados para acortar la duración de la terapia con antibióticos, sin embargo, aun así se considera un medidor de la evaluación de la efectividad del tratamiento, por lo tanto, la procalcitonina resulta mejor marcador que la proteína C reactiva para el diagnóstico de neumonía bacteriana (21).

Otra práctica habitual suele ser la realización de un estudio de laboratorio denominado hemocultivos, los cuales se han demostrado que tienen bajo rendimiento para determinar el diagnóstico únicamente de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) o como un marcador de la evolución propia de esta, por lo cual este estudio sólo estará indicado haciendo énfasis en los factores de riesgo de bacteriemia en lugar de la gravedad de la enfermedad en sí. Una enfermedad de moderada a grave no significa necesariamente un potencial de bacteriemia lo cual, sí se justificaría si se sospechara de una coinfección, y basándonos en el análisis de biomarcadores de inflamación y en datos de respuesta inflamatoria sistémica como el alza térmica, por lo cual se sugiere evitar este tipo de técnicas ya que en algunos casos no se justifica el gasto económico ni la exposición del paciente a punciones extras(22).

## **Tratamiento**

El tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) se establece en función de los agentes etiológicos más frecuentemente observados. El tratamiento antimicrobiano inicial para la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) casi siempre es empírico; Por lo tanto, seleccionar un régimen apropiado requiere conocimiento del espectro de organismos implicados en la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) a nivel local. Es probable que las diferencias en clima, geografía y condiciones sociales(3) pueden variar el desarrollo de dicho padecimiento. No obstante, la piedra angular para el tratamiento es establecer la sospecha y en su caso diferenciar si la etiología de la neumonía si se trata de etiología viral o de etiología bacteriana. Si la edad es menor a 2 años y hay manifestaciones



clínicas leves de vías respiratorias inferiores y el antecedente de una inmunización correcta para su edad frente a *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae*, son datos que disminuyen la posibilidad de etiología bacteriana, así mismo nos descarta una posibilidad de agentes atípicos, es decir agentes etiológicos que se protegen con la vacunación.

Los antibióticos están indicados en los casos de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) típica, en los que se sospeche etiología bacteriana y en atípica para los cuales nos referiremos a los pacientes con sospecha de etiología bacteriana que no cuenten con inmunizaciones previamente mencionadas y en los cuales solo se emplearán en mayores de 4-5 años y en ciertos pacientes de menor edad si hay datos de gravedad (10,13).

En resumen, el tratamiento de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) puede llegar a incluir fármacos antimicrobianos, así como el tratamiento de apoyo y preventivo que es tan importante como la antibioticoterapia, lo cual es el oxígeno suplementario, líquidos intravenosos de mantenimiento y antipiréticos. La vacunación, la lactancia materna, una nutrición adecuada y una buena higiene son factores que pueden ayudar a prevenir la neumonía (6).

Un tratamiento que no se conoce como medida de apoyo tal cual debido a que no se ha realizado un estudio que nos permita ver resultados de la suplementación de la Vitamina A y el Zinc en niños con Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC), pero puede llegar a tener beneficios es la vitamina A ya que desempeña un papel con múltiples efectos importantes en el mantenimiento de una barrera mucosa respiratoria normal. Además, se ha visto que la deficiencia de vitamina A aumenta el riesgo de patógenos invasivos al causar metaplasia epitelial respiratoria escamosa, deterioro de la barrera mucosa de las vías respiratorias, retraso en la reparación y disminución de los antioxidantes de las vías respiratorias(6).

A mayor abundamiento los niños con deficiencia de vitamina A tienen mayores probabilidades de desarrollar infecciones respiratorias agudas y diarrea. Por otro lado, otro suplemento, que es el zinc es fundamental para la expresión genética y desempeña un papel importante en la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, la replicación celular, el crecimiento y la reparación de tejidos. Por lo tanto, el zinc juega un papel importante en el

desarrollo y mantenimiento de las defensas del huésped contra las infecciones ya sea que se trate de respiratorias o gastrointestinales(23).

## **Antecedentes Específicos**

### **Epidemiología de Neumonía Adquirida en la Comunidad NAC en México y nuestro estado.**

En México, las entidades federativas de Tlaxcala, Puebla e Hidalgo tienen las tasas de mortalidad más altas con alrededor de 200 por cada 100,000 habitantes. El 80% de los pacientes con infecciones de vías respiratorias bajas que fallecen son niños(8).

### **Etiología en México**

De éstos, el 50% con infecciones por *Streptococcus pneumoniae*. Por otro lado, el 24.4% de niños menores de 5 años con enfermedades respiratorias dan resultado positivo para virus; el 80.7% para sincitial respiratorio; el 9% para parainfluenza; el 5.3% para adenovirus y el 4.5% para influenza A y B. Sin embargo, en nuestro medio el diagnóstico de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) está basado en datos clínicos y examen radiológico. En un hospital de la Ciudad de México se realizó un estudio en donde se concluyó que, el diagnóstico de neumonía representa la tercera causa de internamiento detrás de las infecciones gastrointestinales y traumatismos, siendo el grupo más afectado el de los lactantes y una proporción más alta en mujeres que en hombres (56 versus 44%)(8).

### **Evaluación de las transaminasas en pediatría.**

Las transaminasas son enzimas intracelulares presentes en los hepatocitos y otras células del cuerpo. Las dos más importantes son la glutámico-oxalacético transaminasa o aspartato aminotransferasa (AST), que es menos específica y la glutámico-pirúvico transaminasa o alanina aminotransferasa (ALT), más específica hepática(24).

La elevación o alteración de las transaminasas puede aparecer en el contexto del estudio de una enfermedad del hígado o como hallazgo incidental en un estudio de laboratorio realizado por otras causas. Las elevaciones de transaminasas generan con frecuencia evaluaciones incompletas e innecesarias, pero la hipertransaminasemia persistente necesita una evaluación sistemática para establecer la etiología. Los valores normales de las transaminasas en la edad pediátrica (niveles del percentil 95 de ALT) en participantes

pediátricos del *National Health and Nutrition Examination Survey* con peso saludable, metabólicamente normales y sin enfermedad hepática son de 25.8 U/L para niños y de 22.1 U/L para niñas (25), no obstante no hay relación entre el nivel de elevación de las transaminasas y la gravedad o el pronóstico de los pacientes aunque en ocasiones transitoria, sin embargo debe considerarse como marcador de enfermedad y se debe de interpretar en el contexto clínico del paciente(26).

Las etiologías de la elevación de las transaminasas en pediatría son múltiples, tanto hepáticas o bien extrahepáticas, por lo que el diagnóstico diferencial es amplio, se consideran causas infecciosas, inmunológicas, metabólicas, isquémicas o vasculares, entre otras (27,28).

### **Alteración de las pruebas de función hepática en niños con neumonía**

En población adulta, se ha identificado que existe alteración de las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad e incluso esta alteración puede representar un factor pronóstico de la enfermedad(29). En la pandemia reciente por COVID-19, se demostró que la elevación de las transaminasas se asociaba a una enfermedad más grave(30).

En la edad pediátrica, los datos que se disponen sobre la afección hepática en niños que cursan con neumonía son muy limitados. Un estudio multi-céntrico reciente que incluyó a 987 niños con infección respiratoria, informo que el 11% presentaba concomitantemente elevación de ALT, AST y/o GGT(31). En otro estudio que evaluó las pruebas de función hepática, se documentó que se encontraban significativamente elevadas en la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, los niveles medios de ALT y AST fueron 39.3 y 32. 5 UI/L, respectivamente (32).

En revisiones recientes se observó que pacientes con COVID 19 además de presentar síntomas respiratorios, y puede afectar otro tipo de órganos debido a que el virus SARS-CoV-2 puede unirse a ACE2 en los colangiocitos, lo que provoca una disfunción de los colangiocitos y desarrolla una respuesta inflamatoria sistémica que conduce a una lesión hepática(33)

En un estudio Prospectivo, multicéntrico, no intervencionista con 1010 pacientes de 1 a 17 años con Neumonía en los primeros 5 días de la enfermedad, se realizó PCR para virus en la primera presentación y después de 3 a 7 días, elevación de las enzimas hepáticas séricas AST, ALT y GGT, clasificándolos y dividiéndolos por el límite superior del rango normal (resultado <1 ó >1).

Primeras pruebas 987 pacientes, 11.1% elevación de AST, ALT y GGT (95% IC: 9.2 y 13.3%), ADN o ARN del virus en lavados nasofaríngeos del 63% de los pacientes, el 12.2% de los pacientes con PCR positiva y el 9.7% de los PCR negativa, tenían enzimas hepáticas séricas elevadas, las tasas más altas se observaron en pacientes con resultados positivos para Virus de Influenza B (24.4%), Metapneumovirus humano (14.6%) y coronavirus humano (diferente a SARS-Cov-2) (13.2%).

La tasa de pacientes con Neumonía y enzimas hepáticas séricas elevadas se relacionó con la especie del virus y con sobrepeso de los pacientes pero no difirió en pacientes con o sin toma de muestra previa. En conclusión, la elevación de las enzimas hepáticas están presentes en aproximadamente el 10% de los pacientes con Neumonía, en este estudio estuvieron elevadas de leves a moderadas, probablemente en consecuencia a un proceso inflamatorio con afectación hepática.

Varios estudios indican una implicación del hígado en las infecciones gripales, siendo la infección del tracto respiratorio el subgrupo más afectado.

Los objetivos del estudio fueron evaluar la incidencia de afectación hepática, identificar los virus y analizar los factores de riesgo. Se estudiaron AST, ALT, GGT, FA, BT, directa e indirecta, PCR para todos.

Pacientes de entre 1 y 17 años, con Infección Respiratoria Aguda superior e inferior (resfriado común, rinitis, sinusitis, faringitis, bronquitis, neumonía intersticial. Se excluyeron pacientes con infecciones graves que requerían ventilación mecánica o soporte circulatorio, pacientes con defectos congénitos o alteraciones metabólicas que pudieran interferir con la interpretación de sus parámetros de laboratorio hepáticos, pacientes con bronconeumonía, pleuroneumonía o lobar, neumonía, así como pacientes con ictericia preexistente o una infección persistente durante más de 5 días).

Resultados, se normalizaron dividiéndolos por el límite superior del rango normal, valor  $<1$  indica valores iniciales por debajo del límite normal, valores  $>1$  indica elevación.

El tamaño de la muestra se definió en un plan de análisis estadístico. Investigando la incidencia de transaminasas elevadas en la muestra total de pacientes, así como en subconjuntos definidos por características demográficas, medicación previa y detección de virus.

Cálculo del tamaño de la muestra basado en el supuesto de que la incidencia de transaminasemia es del 5 al 8 % y la tasa de detección del virus está entre el 20 y el 25 %. En consecuencia, se planificó incluir 1.000 niños y adolescentes para obtener un intervalo de confianza del 95. Todos los intervalos de confianza (IC) para proporciones son intervalos exactos calculados según Pearson y Clopper.

892 que contaron con resultados de enzimas hepáticas con muestra en 2 ocasiones

63p 7.1% IC:5.-9% enzimas hepáticas elevadas en la primera y segunda muestra

41p 4.6% elevación solo en la primer muestra

37p 4.1% elevación en la segunda muestra

141p 15.8% tuvieron al menos una actividad elevada durante al menos una visita

110/987p actividad elevada de 1 enzima 11.1%, IC del 95%; 9.2-13.3%

- 89p actividad elevada de una enzima
- 16p elevación de 2 enzimas
- 5p elevación de 3 enzimas

93p por debajo de  $<2$

10p  $>2$  y  $<3$

6p >3

En la segunda visita

100/896p 11.2%, IC del 95%: 9.2-13.4%

- 79p <2
- 14p >2 y <3
- 7p >3

Se concluyó que el 1-4% de pacientes asintomáticos puede tener elevación de las enzimas hepáticas

En consecuencia, no se ha realizado una evaluación de la condición clínica con respecto al compromiso hepático y representa un tema para futuras investigaciones.

En una cohorte pediátrica que buscaba atención médica por enfermedad respiratoria alta o baja, en condiciones reales, encontramos una tasa relevante de elevaciones de las actividades de las enzimas hepáticas séricas. De los resultados obtenidos, se pudo observar que la incidencia fue mayor en presencia de virus y en pacientes con sobrepeso u obesidad, es decir, que se obtuvo como resultado un factor a tomar en consideración.

Una investigación más rigurosa puede aclarar si existe una relación causal. En nuestra muestra, las elevaciones fueron en su mayoría leves a moderadas. Sin embargo, se debe prestar especial atención a los niños con cuadros clínicos graves, especialmente cuando son obesos(14)

Se ha estudiado que la procalcitonina es un marcador para evaluar el valor pronóstico, sus niveles tienden a aumentar cuando hay falla orgánica, lo mismo que cuando aumenta la severidad de la sepsis. En un estudio con 472 pacientes adultos en estado crítico, a quienes se realizaron mediciones diarias de los niveles de Procalcitonina, se encontró que el aumento progresivo de esta, mayor a 1,0ng/ml, incrementan significativamente el riesgo relativo de mortalidad a 90días(34).

## **JUSTIFICACIÓN**

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, (OMS) la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es una de las principales causas de muerte en niños menores de 5 años a nivel mundial, así mismo en México a pesar de ser un país en desarrollo se ve afectado siendo esta enfermedad la segunda causa de muerte en este grupo de edad, hablando de nuestro Estado, representa una de las principales causas de ingreso hospitalario, por lo cual es una enfermedad que nos aqueja e interesa estudiar para mejorar en el abordaje y tratamiento de la misma.

Por otro lado, las alteraciones en las pruebas de función hepática en pacientes pediátricos con Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) no ha sido evaluada a detalle y aunque es conocido que los pacientes pueden desarrollar transaminasemia secundaria transitoria, debido a lo anterior en ocasiones se puede llegar a sospechar en patología hepática agregada y así realizar estudios más invasivos, por lo cual se debe determinar en nuestro medio la frecuencia de estas alteraciones hepáticas y que factores lo condicionan. Así como tener una pauta a seguir para determinar, en caso de alteración hepática, en qué momento continuar con otros estudios complementarios.



## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

- A. Párrafo de presentación: La neumonía adquirida en la comunidad es un problema frecuente en la edad pediátrica, por lo cual se presenta una alta incidencia en nuestro hospital “Dr. Eduardo Vázquez N” y cuando se documenta alteración de las pruebas de función hepática los niños son sometidos a otras pruebas no invasivas e invasivas que condicionan mayor estancia hospitalaria y consumo de recursos para tratar de establecer la etiología de las alteraciones observadas.
  
- B. Pregunta de Investigación: ¿Cuál es la prevalencia de alteraciones de las pruebas de función hepática en niños con neumonía adquirida en la comunidad hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital General de Puebla en los meses de Septiembre del 2022 – Noviembre del 2023?

## **HIPÓTESIS**

En niños con neumonía se desarrolla un proceso inflamatorio que puede cursar con involucro hepático, por lo que podríamos encontrar alteración de las pruebas de función hepática.

## **OBJETIVOS**

**General:** Determinar la prevalencia de alteraciones en las pruebas de función hepática en niños con neumonía adquirida en la comunidad ingresados en el Hospital “Dr. Eduardo Vásquez N”

### **Particulares**

- Correlacionar marcadores bioquímicos de inflamación con las pruebas de función hepática.
- Determinar si existen asociación entre la alteración de las pruebas bioquímicas de función hepática y la gravedad de la neumonía.
- Evaluar el estado nutricional en niños con neumonía adquirida en la comunidad.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño del proyecto**

1. Tipo y características del estudio: Se trata de un estudio descriptivo, prospectivo, analítico, en el que se seleccionan a pacientes en edad pediátrica de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de Neumonía adquirida en la comunidad con necesidad de tratamiento médico intrahospitalario en el Hospital "Dr. Eduardo Vásquez N.

### **Definición del universo del trabajo:**

- A) Población fuente: Pacientes pediátricos (0-18 años de edad) ingresados en el Hospital "Dr. Eduardo Vásquez N"
- B) Población elegible: Pacientes pediátricos (0-18 años de edad) ingresados en el Hospital "Dr. Eduardo Vásquez N" con diagnóstico de Neumonía adquirida en la comunidad

### **Definición de variables y unidades de medición:**

- A) Criterios de inclusión: Población elegible: Pacientes pediátricos (0-18 años de edad) ingresados en el Hospital "Dr. Eduardo Vásquez N" con diagnóstico de Neumonía adquirida en la comunidad
- B) Criterios de exclusión:
  - Pacientes que no se encuentren dentro de la edad pediátrica
  - Pacientes pediátricos que no se encuentren con diagnóstico de Neumonía adquirida en la Comunidad.
  - Pacientes con antecedente de ingesta crónica de herbolaria y fármacos.
- C) Criterios de eliminación:
  - Pacientes con enfermedad hepática conocida.

## 2. Estrategia de muestreo

- A) Tamaño de la muestra: Población ingresada en el Hospital “Dr. Eduardo Vázquez N” en edad pediátrica (0 – 18 años de edad) con diagnóstico de Neumonía Adquirida en la Comunidad
- B) Tipo de muestreo: Se obtendrá una muestra no probabilística, con la totalidad de pacientes pediátricos internados con Diagnóstico de Neumonía adquirida en la comunidad de Noviembre del 2023 a Enero del 2024

### Definición de variables y unidades de medición

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala	Unidad de medición
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona	Pacientes menores de 18 años de edad	Cuantitativa	Discreta	Meses
<b>Sexo</b>	Condición orgánica que distingue entre hombre y mujeres	Masculino o femenino	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino Femenino
<b>Estado Nutricional</b>	Condición física que presenta una persona, como resultado del balance entre sus necesidades e ingesta de energía y nutrientes.	0 +- 2	Cualitativo	Ordinal	Desnutrición: leve, moderada y severa/ Adecuado estado
<b>Neumonía</b>	Infección de las vías respiratorias bajas	Con respecto al cuadro clínico y	Cualitativa	Politómica	Viral Bacteriana

		estudios de apoyo			
<b>Alaninoaminotransferasa o Transaminasa Glutámico Pirúvico (TGP)</b>	Enzima citosólica que se localiza preferentemente en hígado, indicativo de lesión hepatocelular	Diferencia por el límite superior del rango normal (resultado <1 ó >1).	Cuantitativa nominal	Nominal	UI/L
<b>Aspartatoaminotransferasa o Transaminasa glutamato oxaloacética (TGO)</b>	Es una enzima hepática catalogada como un indicador de necrosis celular	Diferencia por el límite superior del rango normal (resultado <1 ó >1).	Cuantitativa nominal	Nominal	UI/L
<b>Gamma-glutamil transferasa (GGT)</b>	es un biomarcador de enfermedades hepatobiliares.	Diferencia por el límite superior del rango normal (resultado <1 ó >1).	Cuantitativa nominal	Nominal	UI/L
<b>Procalcitonina</b>	es un polipéptido sérico y se eleva en las infecciones bacterianas sistémicas graves	>1	Cuantitativa nominal	Nominal	Ng/ml

<b>Leucocitos</b>	Glóbulo sanguíneo que se produce en la médula ósea y se encuentra en la sangre y el tejido linfático	>15mil o mayor a la percentil para la edad	Cuantitativa nominal	Nominal	10000/uL
<b>Soporte ventilatoria</b>	Aparatos que proporcionan mejoría en la oxigenación del aire inspirado	Fase I, II, III	Cualitativa	Politómica	

## **Recolección de la información:**

A) Fuentes de Información: Obtención de resultados de pruebas de funcionamiento hepático (ALT y AST) en pacientes con diagnóstico de Neumonía de que se hayan medido o solicitado al diagnóstico de neumonía.

B) Instrumento de medición: Se realizará en un formato, la cual será periódicamente capturada en base de datos del programa SPSS para su posterior análisis.

C) Validez y Consistencia: Se realizará diferencia de resultado obtenido de ALT y AST entre el límite superior de acuerdo a la percentil para la edad del paciente.

3. Prueba piloto: No se realizará.

4. Procesamiento y presentación de la información.

A) Cuadros y gráficas

B) Tratamiento estadístico: Estadística descriptiva



## Procesamiento y Presentación de la Información

### Criterios Para Resultados de Pruebas de Funcionamiento Hepático

El criterio para la evaluación de las enzimas hepáticas séricas (ALT, AST y GGT), se midieron en el laboratorio del hospital, cada una usando rangos normales que dependían de la edad del paciente, estos valores se normalizaron dividiéndolos por el límite superior del rango normal, para obtener valores comparables entre resultados de laboratorio. Los índices resultantes permiten una interpretación común: valores  $<1$  indica valores por debajo del límite superior, mientras que valores  $>1$  indican valores elevados, por ejemplo un valor  $>2$  corresponde a dos veces más alto del valor normal para la edad del paciente.

La evaluación del estado nutricional se realizó por medio del uso de gráficas de la OMS dependiendo de la edad a menores de 2 años se utilizó el peso para la talla y en mayores de 2 años el índice de masa corporal, dividiéndolos así en eutróficos, desnutridos y en sobrepeso.

Durante la historia clínica de ingreso se preguntaron sobre antecedentes de enfermedades y el uso de medicamentos, suplementos, téis y alcohol que pudieran elevar transaminasas, durante los últimos 30 días.

Se reporta la prevalencia de transaminasas en el grupo de pacientes estudiados, así como en subconjuntos definidos por características demográficas y medicación previa.

El cálculo de la muestra fue basado con respecto a los pacientes que en el periodo de Septiembre del 2022 a Noviembre del 2023 estuvieron internados en el piso de Pediatría del Hospital, quienes fueron diagnosticados por el personal de dicho servicio como Neumonía adquirida en la comunidad, con necesidad de tratamiento intrahospitalario, a quienes de manera inicial se les realizaron muestras de laboratorio de biometría hemática, procalcitonina y pruebas de funcionamiento hepático, excluyéndose del total de la muestra a quienes se encontraban con diagnóstico previo de enfermedad hepática y uso de medicamentos que se conocen como elevadores de estas enzimas, así como a los que no se les tomaron los estudios de laboratorio completos previamente mencionados, con dichos

criterios de aceptación, se obtuvieron a 80 pacientes, considerando una totalidad de pacientes durante ese periodo de 171 siendo del 46.7%.

#### Participantes del Estudio

Entre Septiembre del 2022 a Noviembre del 2023 se reúne un total de 80 pacientes hospitalizados en el piso de pediatría, de los cuales del total de pacientes internados se excluyeron pacientes con Neumonía y diagnóstico previo de enfermedad hepática del cual fue un paciente, así como a quienes presentaban ingesta de medicamentos o suplementos relacionados con la elevación de estas enzimas siendo tres pacientes, así como a los pacientes que no contaban con resultados de laboratorios completos.

## ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

### Programa de trabajo

- Octubre 2023: Presentar protocolo a comité de Investigación
- Octubre 2023: Corrección y aprobación de protocolo
- Noviembre 2023: Recolección de información, Análisis de datos, entrega y revisión de resultados, Entrega de trabajo final

### Cronograma de trabajo (Cuadro de Gantt)

Actividad	Octubre 2023	Noviembre 2023
Presentar protocolo a comité	X	
Corrección y aprobación de protocolo	X	
Recopilación de datos		X
Análisis de datos y entrega y revisión de resultados		X
Entrega de trabajo final		X

#### A. Recursos

##### 1. Humanos:

A) Investigador principal: Abril Benazir Bernabe Jiménez. Residente de Pediatría

B) Asesores: Dr. Rubén Peña Velez.

C) Residentes de Pediatría y médicos adscritos al servicio de pediatría, con grado académico para la detección de patología principal (Neumonía)

2. Materiales: Equipos de cómputo personal, software (Excel, SPSS, EpiInfo), hojas de papel bond, lápices y material de papelería.

3. Financieros: No se dispone.

Se llenará un formato para cada paciente con las variables ya mencionadas y posteriormente se utilizará el programa SPSS. Se evaluará la distribución de los datos. Posterior se realizará estadística descriptiva. Se realizará pruebas de correlación con las pruebas de función hepática y marcadores de inflamación.

## **Bioética**

### Clasificación:

El trabajo de investigación se apegará a las normas éticas a la Ley General de Salud en materia de investigación, con fundamentos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), clasificándose como una investigación sin riesgo al cumplir con las características de estudio prospectivo de documentación de información extraída del expediente clínico, para comprender un problema de salud importante esperada, que considera la probabilidad de promover una mejora en el abordaje del paciente con Neumonía y alteración hepática en nuestra unidad hospitalaria.

Adhiriéndose también a las normas universales de investigación en derechos humanos, cumpliendo con los estándares de la Declaración de la Asamblea Médica Mundial Helsinki 2013, con la misión del Médico salvaguardar la salud de las personas, los participantes serán voluntarios y son libres de revocar en todo momento su consentimiento de participación.

Posteriormente será sometido a evaluación por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General de Puebla "Dr. Eduardo Vázquez Navarro" donde se analizará para valorar viabilidad y sobre todo acceder a toda la información relevante y necesaria para realizar dicho proyecto.

### Contribuciones y Beneficios

El presente trabajo de investigación busca aportar al conocimiento científico, para impactar de manera positiva al campo de la medicina, especialmente a la medicina pediátrica, enfocada en grupos de edad pediátrica con Neumonía, la cual aqueja de manera importante nuestro entorno, planteado información médica basada en evidencia, necesaria para protocolos y guías de manejo clínico en materia de Salud Pública y medicina preventiva.

### Balance de Riesgo y Beneficio

El Riesgo de este trabajo de investigación es nulo, ya que en ningún momento los pacientes se encuentran bajo decisiones que pueda afectar su tratamiento o modificación de su

patología, sino que, se pretende que a través de esta investigación, los pacientes puedan tener una mayor certeza de la enfermedad que padecen, así como las características de dicha enfermedad, para su detección puntual, junto con todos los beneficios que dicha detección temprana puede aportarle al desarrollo de su vida.

#### Carta de Confidencialidad de Datos

La confidencialidad de este trabajo de investigación será garantizada para todos los que intervengan en la investigación, a través de la firma libre y consensuada de un convenio de confidencialidad, en el cual, queda de manifiesto que, a los datos de los pacientes que participen, no se les dará un uso diverso, ni serán divulgados, sino que única y exclusivamente serán utilizados para el desarrollo de la presente investigación.

#### Selección de Participantes

Pacientes pediátricos con diagnóstico establecido por profesionales de la salud (Pediatras) para Neumonía Adquirida en la Comunidad y con necesidad de internamiento en nuestro hospital

#### Consentimiento Informado

Es necesario que, una vez habiendo informado el objetivo del presente trabajo de investigación, el padre o tutor de su libre e inequívoco consentimiento, recibiendo previamente la información acerca de la finalidad de este trabajo, teniendo de conocimiento que no pone sobre riesgo o consecuencia el participar en la investigación y podrá retirarse libremente en el momento que así lo desee.

## RESULTADOS

Con respecto al sexo el 40% (n=32) mujeres, 60% (n=48) hombres.

La Mediana de edad fue de 12 meses (RIC 27), edad mínima, edad máxima, con respecto al sexo

La Mediana para ALT fue de 22 (RIC 19.05), la Mediana para AST fue de 35.4 (RIC 23.7), la Mediana para GGT fue de 23.35 (RIC 27.98), la Mediana para Procalcitonina 0.30 (RIC 1.38), la Mediana para Leucocitos fue de 9,500 (RIC 6.85) (Tabla 1).

El 43.8% (n=35) presentó elevación de la ALT. De los cuales el 25% (n=20) elevó 2 veces el valor normal, el 12.5% (n=10) elevó 3 veces el valor normal, el 2.5% (n=2) elevó 4 y 5 veces respectivamente y 1 paciente elevó 6 veces el valor normal. Encontramos una correlación débil entre la elevación de ALT con Procalcitonina (Coeficiente de correlación 0.288;  $p=0.010$ ) (Tabla 2).

En prueba de chi cuadrada no se encontró asociación entre elevación de transaminasas con elevación de procalcitonina ( $p=0.080$ ), tampoco hubo asociación entre la elevación de la GGT con la elevación de la Procalcitonina ( $p=0.151$ )

De los pacientes en el estudio, el 6.3% (n=5) presentó alguna complicación: 4 con derrame pleural y 1 con hemotórax simple. Con respecto al soporte ventilatorio: el 85% (n=68) requirió fase 1, el 7.5% (n=6) en fase 2 y el 7.5% (n=6) en fase 3. No hubo asociación entre la elevación de las transaminasas con la necesidad de dispositivos avanzados de ventilación ( $p=0.215$ ), sin embargo encontramos asociación entre la elevación de GGT con la necesidad de utilizar dispositivos avanzados de ventilación, con una razón de momios de 4.68; IC95% 1.22-17.97;  $p=0.031$ . Se realizó una curva ROC encontrando un área bajo la curva de 0.706; IC 95%, 0.538, 0.873;  $P=0.024$ .

Tabla 1. Marcadores sanguíneos en pacientes estudiados

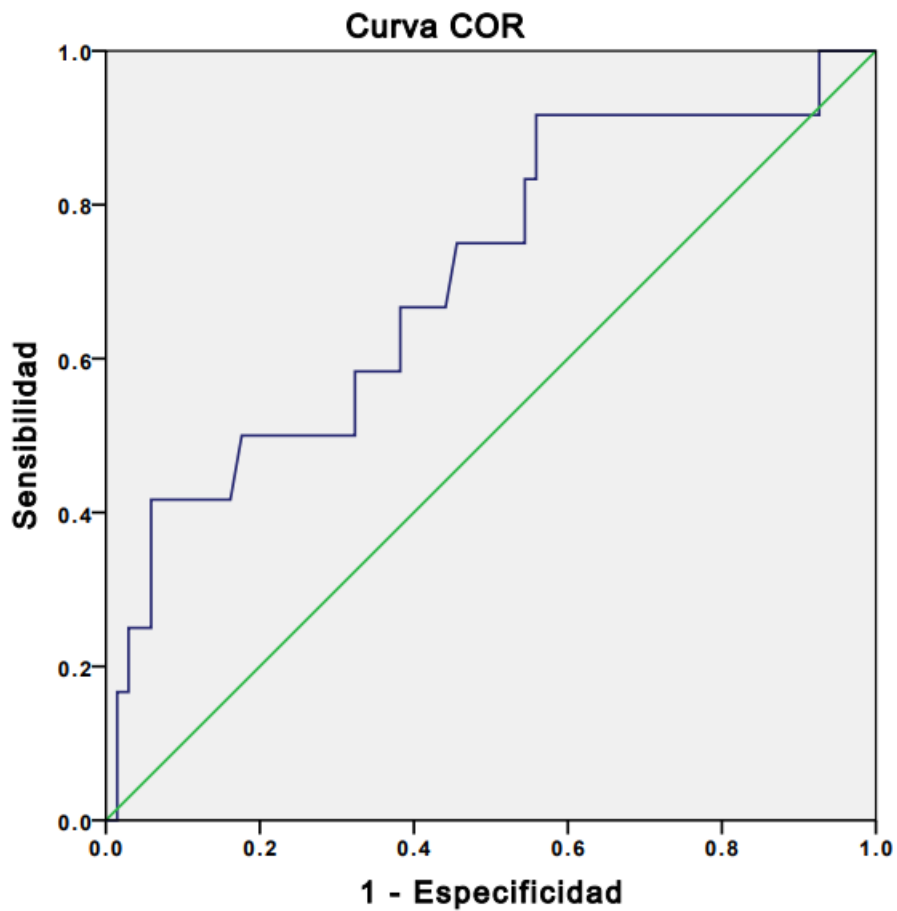
	Mediana	Rango Intercuartil
Edad	12	27
ALT	22	19
AST	35.4	23.7
GGT	23.35	27.98
Procalcitonina	0.30	1.38
Leucocitos	9,500	6,850

Tabla 2. Correlación de Spearman de ALT con parámetros bioquímicos, procalcitonina y leucocitos.

	AST	GGT	Procalcitonina	Leucocitos
Correlación	0.581	0.161	0.288	-.190
Valor de P	<0.001	0.153	0.010	0.092



Figura 1. Curva ROC del valor de GGT para Necesidad de Dispositivo de Ventilación Avanzado



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Estudios recientes han evidenciado que puede existir alteración de las pruebas de función hepática en niños con neumonía. Esto sucede porque el virus que provoca la NAC puede unirse a receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2, situados en las células hepáticas, en los conlangiocitos, tras esta unión al receptor y entrada en la célula, se ponen en marcha mecanismos de replicación para generar nuevo ARN viral y sintetizar proteínas estructurales necesarias para el ensamble y liberación de nuevas partículas virales, además la descarga de virus y citocinas podría dañar otros órganos por lo que se ha considerado que la transaminasemia hace referencia a la gravedad temprana de la enfermedad, sugiriéndose en algunas investigaciones de tal forma que el daño hepático surge de manera secundaria a la hipoxia inducida por el síndrome de dificultad respiratoria, la insuficiencia orgánica múltiple y la interacción con los fármacos hepatotóxicos(33).

Nuestro estudio presenta algunas debilidades, se trata de un estudio unicéntrico, con una muestra limitada, no contamos con determinación por PCR de la etiología de la neumonía, además de que se incluye a pacientes con alteraciones del estado nutricional. Sin embargo este, suma evidencia a la importancia de la evaluación de la función hepática en niños con neumonía.

Las elevaciones de enzimas hepáticas referidas en este estudio son en su mayoría leves, lo que probablemente refleja un proceso inflamatorio generalizado que afecta a varios tejidos y órganos, incluido el hígado, siendo de la siguiente forma el 25% (n=20) elevó 2 veces el valor normal, el 12.5% (n=10) elevó 3 veces el valor normal, el 2.5% (n=2) elevó 4 y 5 veces respectivamente y 1 paciente elevó 6 veces el valor normal, considerando como elevación moderada por arriba de 3, aunque el hígado tiene una capacidad regenerativa considerable, la lesión de los hepatocitos es suficiente para causar una elevación de transaminasas importante, no obstante, he de mencionar que no por ello deberá haber una elevación de bilirrubinas que ya representaría una lesión hepática importante en algunos pacientes.

Una elevación de las transaminasas de AST o ALT por diversas causas también es bastante común en la población pediátrica. De 559 niños con función hepática anormal que se presentaron en un hospital en Corea, el 19.8% de los pacientes tenían una infección viral

en el tracto respiratorio. Siendo que en nuestro estudio en más del 40% se presentó a pacientes con infección del tracto respiratorio bajo y elevación de ALT.(35)

En el Medio Oriente durante el 2022 por parte de Alavian, publicó un estudio referente al efecto de COVID 19 sobre la actividad de las enzimas hepáticas y la asociación con la gravedad y la tasa de mortalidad en adultos, en el cual se obtuvo que el 54% de los pacientes con COVID19 a su ingreso tenían actividades anormales de la AST mientras que en nuestro estudio fue del 43.8%, sugiriéndose así que probablemente las pruebas anormales de enzimas hepáticas séricas graves de Neumonía pudieran reflejar la gravedad de la enfermedad(33)

En el 2021 Yoon Lee, analizó un estudio multicéntrico para el tratamiento de la elevación de las pruebas hepáticas en niños con enfermedades infecciosas, con 613 pacientes en total de los cuales la mitad eran menores de 12 meses de edad coincidente con la media de edad de nuestro estudio, presentando todas elevaciones importantes de ALT y AST, de los cuales el 45% presentaban infección del tracto respiratorio, y como hallazgo con menor tiempo de recuperación de los niveles de transaminasas en pacientes más pequeños(36)

En el 2021 en Cuba se realizó un estudio transversal con 889 pacientes adultos con diagnóstico de Covid19 y el seguimiento de los parámetros de laboratorio para evaluar las formas graves y evitar complicaciones tomando muestras en el periodo agudo de la enfermedad, destacando elevación hepática de ALT, AST y GGT con un 65,7 %, 56,2 % y 79,9 % respectivamente, teniendo en cuenta que en nuestro estudio la GGT fue un parámetro importante para la necesidad del apoyo ventilatorio, dichos parámetros en conjunto (Neumonía y Transaminasemia), hasta la revisión que realizamos no se han estudiado en niños, por lo cual no se tienen referencias de estos.(37)

En el 2022 en Serbia, por parte de Tijana Radonjic, se estudió la frecuencia de la transaminasemia como predictor de la gravedad de la Neumonía en pacientes con COVID19 adultos, probando si los niveles bioquímicos de transaminasas al momento del ingreso podrían predecir la puntuación de la gravedad pulmonar por medio de tomografía axial computarizada, resultando con elevación de ALT y AST, siendo la AST el mejor predictor de gravedad, desafortunadamente la GGT no fue un parámetro a evaluar en est

estudio, pudiendo ser un estudio coincidente con el nuestro en cuanto a la gravedad o necesidad de apoyo ventilatorio avanzado(38)

Por otro lado, Veronika Dudnyk en el 2021 realizó un estudio en 338 niños entre un mes y tres años de edad con NAC, correlacionando marcadores de inflamación tales como interleucina 1, 6 y Proteína C Reactiva los cuales no tuvieron correlación con el estado de gravedad del aciente, sin embargo la ALT fue mayor 2.8 veces comparado con niños sanos(39).

Por otro lado, también se encuentran estudios realizado en niños en los cuales se deja ver que a comparación de los adultos, la gravedad de la enfermedad pulmonar no es tan coincidente con los parámetros inflamatorios hepáticos, tal como el siguiente estudio que fue realizado en el 2019 en Wuhan China en el cual se evaluaron características clínicas e inmunitarias en pacientes pediátricos hospitalizados con enfermedad por Covid19 con elevación de ALT, AST leves, en el cual se vió un contraste importante al resumirse que la inflamación sistémica rara vez ocurre en pacientes pediátricos en comparación con los adultos(40)

Existe evidencia escasa sobre la elevación de transaminasas en pacientes adultos con NAC y sin lugar a dudas en niños la demostración ha sido aún menor, teniendo pocos estudios sobre el tema, lo cual podría representar el estado de gravedad en el paciente con NAC, siendo que esta representa una morbimortalidad a considerar en pacientes pediátricos por lo cual es importante continuar con los análisis sobre este tema, para así disminuir las complicaciones y muerte.

## **ANEXOS**

### **Anexo 1**

#### **CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS Y/O CO- INVESTIGADORES/AS**

Puebla, Puebla, a 11 de Noviembre de 2023

Yo, Dra. Abril Benazir Bernabe Jiménez, investigador del Servicio de Pediatría del Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vazquez N.”, hago constar, en relación al protocolo Titulado: “EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONÍA” que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e

ABRIL BENAZIR BENABE JIMENEZ  
RESIDENTE DE PEDIATRÍA

RUBEN PEÑA VELEZ  
ASESOR EXPERTO

## **Anexo 2**

### **CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES COMO REVISOR DE EXPEDIENTES**

Yo Abril Benazir Bernabe Jiménez, en mi carácter de revisor de expedientes entiendo y asumo que, de acuerdo al **Art.16**, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: “EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONÍA” y cuyo investigador responsable como investigador soy yo Abril Benazir Bernabe Jiménez.

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del **Art. 14** de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

**Por lo anterior, me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación**, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

Abril Benazir Bernabe Jiménez  
RESIDENTE DE PEDIATRIA

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

A través de este documento, manifiesto expresamente mi deseo y conformidad de ser parte del trabajo de investigación que más adelante se identifica, asimismo manifiesto que se me ha informado de forma clara y precisa, que la presente investigación, forma parte del proceso para la obtención del consentimiento para la participación en la investigación titulada: “EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONÍA MESES” Antes de decidir, se me ha explicado por qué se está realizando esta investigación y en qué consistirá mi participación. Asimismo, manifiesto que he leído cuidadosamente la siguiente información y me han aclarado las dudas que en el proceso tuve.

Se me ha informado que puedo consultar con personas de su confianza (Familiar y/o Médico tratante) sobre la presente investigación.

Esta investigación se llevará a cabo en las instalaciones del “HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA: DR EDUARDO VÁZQUEZ N” específicamente en el servicio de Pediatría. Teniendo como objetivo realizar una EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONÍA, tomando en consideración diversos factores que pueden ayudar una detección temprana.

Su participación es voluntaria, anónima y confidencial; no tiene que participar forzosamente. No habrá impacto negativo alguno si decide no participar en la investigación, y no demeritará de ninguna manera la calidad de la atención que reciba en el “HOSPITAL GENERAL DR EDUARDO VAZQUEZ N”, en término de sus derechos como familiar del paciente.

Se le informa que usted tiene el derecho, en cualquier momento y sin necesidad de dar explicación de dejar de participar en la presente investigación, sin que esto disminuya la atención, calidad o prejuicios para continuar con sus tratamientos de la atención que como paciente le otorga el Hospital Dr Eduardo Vázquez N, únicamente avisando a alguno de los

investigadores su decisión. Los resultados, de manera anónima, podrán ser publicados en revistas de investigación científica o ser presentados en congresos.

Manifiesto que fui informado (a) del propósito, procedimientos, tiempo de participación y en pleno uso de mis facultades, es mi voluntad permito participar a mi Hijo \_\_\_\_\_ paciente menor de edad, en esta investigación titulada: "EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEUMONÍA"

No omito manifestar que he sido informado(a) clara, precisa y ampliamente, respecto de los procedimientos que implica esta investigación.

He leído y comprendido la información anterior, y todas mis preguntas han sido respondidas de manera clara y a mi entera satisfacción,

_____	_____
–	–
NOMBRE Y FIRMA DEL PARTICIPANTE	NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
(PADRE, TUTOR Y/O REPRESENTANTE LEGAL)	



#### Anexo 4

### ENCUESTA DE PACIENTES INGRESADOS CON NEUMONIA Y MEDICIÓN DE PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_ años \_\_\_ meses Sexo: \_\_\_\_\_ Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_

Diagnósticos: \_\_\_\_\_

Medicamentos de base: \_\_\_\_\_

VARIABLE	MEDICIÓN
ESTADO NUTRICIONAL	
ALANINOAMINOTRANSFERASA O TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICO (TGP)	UI/L
ASPARTATOAMINOTRANSFERASA O TRANSAMINASA GLUTAMATO OXALOACÉTICA (TGO)	UI/L
GAMMA-GLUTAMIL TRANSFERASA (GGT)	UI/L
PROCALCITONINA	Ng/ml
LEUCOCITOS	10000/uL
SOPORTE VENTILATORIO	

## REFERENCIAS

1. Keleb A, Sisay T, Alemu K, Ademas A, Lingerew M, Kloos H, et al. Pneumonia remains a leading public health problem among under-five children in peri-urban areas of north-eastern Ethiopia. *PLoS One*. 2020 Sep 1;15(9):e0235818.
2. Prayle A, Atkinson M, Smyth A. Pneumonia in the developed world. *Paediatr Respir Rev*. 2011 Mar;12(1):60–9.
3. Aston SJ. Pneumonia in the developing world: Characteristic features and approach to management. Vol. 22, *Respirology*. Blackwell Publishing; 2017. p. 1276–87.
4. Andrés Martín A, Moreno-Pérez D, Alfayate Miguélez S, Couceiro Gianzo JA, García García ML, Korta Murua J, et al. [Aetiology and diagnosis of community acquired pneumonia and its complicated forms]. *An Pediatr (Barc)*. 2012 Mar;76(3).
5. Andrés Martín A, Moreno-Pérez D, Alfayate Miguélez S, Couceiro Gianzo JA, García García ML, Korta Murua J, et al. Etiología y diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad y sus formas complicadas. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2012 Mar;76(3).
6. Shi Y, Lei Q, Liu H, Han Q. The role of vitamin A and zinc supplementation in pediatric pneumonia: A protocol for systematic review and network meta-analysis. *Medicine (United States)*. 2022 Dec 23;101(51).
7. Nair H, Simões EAF, Rudan I, Gessner BD, Azziz-Baumgartner E, Zhang JSF, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: A systematic analysis. *The Lancet*. 2013 Apr 20;381(9875):1380–90.
8. Manuel C, Pérez M. Estudio clínico-epidemiológico de neumonía adquirida en la comunidad durante la edad pediátrica. Experiencia en el Hospital Ángeles Pedregal [Internet]. 2016. Available from: [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)
9. Clark JE, Hammal D, Hampton F, Spencer D, Parker L. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children seen in hospital. *Epidemiol Infect*. 2007 Feb;135(2):262–9.
10. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax*. 2011 Oct;66 Suppl 2(SUPPL. 2).
11. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Apr;19(4):293–8.
12. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004 Apr;113(4):701–7.
13. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Tagarro García A, Escribano Montaner A, Figuerola Mulet J, García García JJ, et al. [Community acquired pneumonia in children: Outpatient treatment and prevention]. *An Pediatr (Barc)*. 2015 Dec 1;83(6):439.e1-439.e7.
14. Kamin W, Adams O, Kardos P, Matthys H, Meister N, Strassburg CP. Liver Involvement in Acute Respiratory Infections in Children and Adolescents – Results of a Non-interventional Study. *Front Pediatr*. 2022 Mar 29;10.

15. Chomton M, Brossier D, Sauthier M, Vallières E, Dubois J, Emeriaud G, et al. Ventilator-associated pneumonia and events in pediatric intensive care: A single center study. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2018;19(12):1106–13.
16. Ludovichetti FS, Zuccon A, Positello P, Zerman N, Gracco A, Stellini E, et al. Preventive oral hygiene and ventilator-associated pneumonia in paediatric intensive care unit. *Eur J Paediatr Dent*. 2022;23(4):298–302.
17. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jan;23(1):74–98.
18. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz - Jeghers syndrome: A systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010;59(7):975–86.
19. Prayle A, Atkinson M, Smyth A. Pneumonia in the developed world. *Paediatr Respir Rev*. 2011 Mar;12(1):60–9.
20. Kim YW, Donnelly LF. Round pneumonia: imaging findings in a large series of children. *Pediatr Radiol*. 2007 Dec;37(12):1235–40.
21. Korppi M, Don M, Valent F, Canciani M. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr*. 2008 Jul;97(7):943–7.
22. Kwon JH, Kim JH, Lee JY, Kim YJ, Sohn CH, Lim KS, et al. Low utility of blood culture in pediatric community-acquired pneumonia: An observational study on 2705 patients admitted to the emergency department. *Medicine (United States)*. 2017 Jun 1;96(22).
23. Cantorna MT, Snyder L, Arora J. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function, and the mucosal immune responses to ensure intestinal homeostasis. Vol. 54, *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 184–92.
24. Arnal IR, Andrade JR, Hally MM, Baviera LCB, Tirado DG, Martín SHC, et al. Diagnostic action against hypertransaminasemia in paediatrics: Consensus document of Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) and Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria (SEPEAP). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022 May 1;96(5):448.e1-448.e11.
25. Schwimmer JB, Dunn W, Norman GJ, Pardee PE, Middleton MS, Kerkar N, et al. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology*. 2010;138(4).
26. Vajro P, Maddaluno S, Veropalumbo C. Persistent hypertransaminasemia in asymptomatic children: a stepwise approach. *World J Gastroenterol*. 2013 May 15;19(18):2740–51.
27. Peña-Vélez R, Almanza-Miranda E. Autoimmune hepatitis in the pediatric age. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(5).
28. Peña-Vélez R, Martínez-Vázquez AY, Pérez-Ricárdez L. Acute hepatitis of unknown etiology: a proposed diagnostic approach. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2022 Jul 1;79(4):203–5.

29. Jinks MF, Kelly CA. The pattern and significance of abnormal liver function tests in community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2004 Nov 1;15(7):436–40.
30. Ngiam JN, Chew N, Tham SM, Lim ZY, Li TYW, Cen S, et al. Elevated liver enzymes in hospitalized patients with COVID-19 in Singapore. *Medicine (United States).* 2021 Jul 30;100(30):E26719.
31. Kamin W, Adams O, Kardos P, Matthys H, Meister N, Strassburg CP. Liver Involvement in Acute Respiratory Infections in Children and Adolescents – Results of a Non-interventional Study. *Front Pediatr.* 2022 Mar 29;10.
32. Jujaray D, Juan LZ, Shrestha S, Ballgobin A. Pattern and Significance of Asymptomatic Elevation of Liver Enzymes in Mycoplasma Pneumonia in Children. *Clin Pediatr (Phila).* 2018 Jan 1;57(1):57–61.
33. Alavian SE, Mofidi M, Shahabipour F. Effect of COVID-19 on Serum Activity of Liver Enzymes: Is This Associated with Severity and Mortality Rate? *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences.* 2022 Sep;14(03):086–93.
34. Velandia Escobar JA, Bermudez Rivera EF, Romero Porrás PC, Manrique Abril FG, Ospina Diaz JM. Valores de procalcitonina en pacientes diagnosticados como sepsis bacteriana en una Unidad de Cuidado Intensivo. *Infectio.* 2014 Jul;18(3):86–92.
35. Bugeac N, Pacht A, Mandel H, Iancu T, Tamir A, Srugo I, et al. The significance of isolated elevation of serum aminotransferases in infants and young children. *Arch Dis Child.* 2007 Dec 1;92(12):1109–12.
36. Lee Y, Yi DY, Lee YM, Choi SY, Choi YJ, Lee KJ. A Multicenter Study of Real-world Practice for Management of Abnormal Liver Function Tests in Children with Acute Infectious Diseases. *J Korean Med Sci.* 2021 Nov 1;36(47):1–12.
37. Clinical laboratory tests in patients with COVID-19 admitted to the provincial hospital of Las Tunas.
38. Radonjić T, Milićević O, Jovanović I, Zdravković M, Dukić M, Mandić OM, et al. Elevated Transaminases as Predictors of COVID-19 Pneumonia Severity. *Medicina (Lithuania).* 2022 Jul 1;58(7).
39. Dudnyk V, Pasik V. Liver dysfunction in children with community-acquired pneumonia: the role of infectious and inflammatory markers. *Journal of Education, Health and Sport.* 2021 Nov 29;11(11):169–81.
40. Bourgeois FT, Gutiérrez-Sacristán A, Keller MS, Liu M, Hong C, Bonzel CL, et al. International Analysis of Electronic Health Records of Children and Youth Hospitalized with COVID-19 Infection in 6 Countries. *JAMA Netw Open.* 2021 Jun 11;4(6).