

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE**  
**SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN**  
**PEDIATRÍA**

---

**Exactitud del Recuento de leucocitos comparados con Proteína C**  
**Reactiva en el diagnóstico de Sepsis Neonatal tardía.**

---

**Área de Investigación:**

Medicina Humana

**Autor:**

Velásquez Calderón, Pauly Estephany

**Asesor:**

Nombera Lossio, José Antonio

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8948-3990>

**TRUJILLO – PERU**

**2024**

## Exactitud del Recuento de leucocitos comparados con Proteína C Reactiva en el diagnóstico de Sepsis Neonatal tardía

### INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>17%</b>	<b>16%</b>	<b>4%</b>	<b>12%</b>
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>cmhnaaa.org.pe</b> Fuente de Internet	<b>4%</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to Universidad Cesar Vallejo</b> Trabajo del estudiante	<b>3%</b>
<b>3</b>	<b>repositorio.upao.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>4</b>	<b>Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego</b> Trabajo del estudiante	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>hdl.handle.net</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>6</b>	<b>repositorio.ucv.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>7</b>	<b>repositorio.urp.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>8</b>	<b>Submitted to Universidad de San Martin de Porres</b> Trabajo del estudiante	<b>1%</b>
<b>9</b>	<b>cybertesis.urp.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>10</b>	<b>vsip.info</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

### **Declaración de originalidad**

Yo, Nombera Lossio José Antonio, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado “Exactitud del Recuento de leucocitos comparados con Proteína C Reactiva en el diagnóstico de Sepsis Neonatal tardía.”, autora Velásquez Calderón Pauly Estephany, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 17%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 19 de diciembre del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, “Exactitud del Recuento de leucocitos comparados con Proteína C Reactiva en el diagnóstico de Sepsis Neonatal tardía.”, y no se advierte indicios de plagios.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 13 de enero de 2024.



Dr. José Antonio Nombera Lossio  
CMP: 16956 RNE: 7202  
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

**FIRMA DEL ASESOR**

Nombera Lossio José Antonio

DNI:16418336

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8948-3990>



**FIRMA DEL AUTOR**

Velásquez Calderón Pauly Estephany

DNI: 75822739

## **I. DATOS GENERALES**

### **1. TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO**

Exactitud del Recuento de leucocitos comparados con Proteína C Reactiva en el diagnóstico de Sepsis Neonatal tardía.

### **2. LINEA DE INVESTIGACION**

Mortalidad Materna e Infantil

### **3. TIPO DE INVESTIGACIÓN**

**3.1. De acuerdo a la orientación o finalidad:** Investigación Aplicada.

**3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación:** Observacional.  
Analítica para contrastar.

### **4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO**

Unidad de Segunda Especialidad de la Facultad de Medicina Humana.

### **5. EQUIPO INVESTIGADOR**

**5.1. Autor:** Pauly Estephany Velásquez Calderón

**5.2. Asesor:** José Antonio Nombera Lossio

### **6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO**

Hospital Regional Docente de Trujillo

### **7. DURACIÓN**

Desde 01 de enero del 2018 al 31 de diciembre del año 2023

## II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

### 1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

La infección en los Neonatos sigue siendo un problema mundial con una morbi-mortalidad significativa. Teniéndose como Objetivo este proyecto Demostrar la exactitud del Recuento de leucocitos comparado con la proteína C reactiva en el diagnóstico de Sepsis Neonatal Tardía (SNT). Departamento de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo. Se realizará un estudio Observacional, analítico, cualitativo y de pruebas diagnósticas. Estudiando a 110 neonatos con Sospecha de Sepsis Neonatal Tardía hospitalizados en el departamento de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo en los años 2018 al 2023, que tengan realizados como prueba diagnóstica la proteína C Reactiva y el recuento de leucocitos, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. Siendo la unidad de análisis, así como también, la unidad de muestreo cada paciente hospitalizado con sospecha de sepsis Neonatal tardía. Para el análisis de datos, los datos serán procesados en el programa informático EPIDAT 4.2 e IBM SPSS Statistics 26. Esperándose encontrar la sensibilidad, especificidad, Valor predictivo positivo (VPP) y Valor predictivo Negativo (VPN) de la proteína C Reactiva y el Recuento de leucocitos.

**Palabras Claves:** Sepsis Neonatal Tardía, Proteína C Reactiva, Recuento de leucocitos, Sepsis neonatal temprana, Bacterias Gram Negativas, Bacterias Gram positivas, sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo.

### 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la exactitud diagnóstica el recuento de leucocitos comparado con la proteína C reactiva en neonatos con diagnóstico de sepsis neonatal tardía?

### 3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

**Zhang et al (China, 2023)**; Evaluaron la precisión diagnóstica de los biomarcadores de Recién nacidos (RN) a término con SNT, causados por bacterias gramnegativas (BGN) frente a grampositivas (BGP). Se realizó un estudio cohorte retrospectivo en una población de 649 RN, comparándose los niveles séricos de PCR y los hemogramas completos a las 0-24h (T1), 24-48h (T2) y 48-72h (T3). Encontrando que en T1, T2 y T3, los niveles de PCR fueron más altos ( $p < 0,001$ ), mientras que los recuentos de plaquetas (PTL) fueron significativamente más bajos ( $p < 0,001$ ) en el grupo BGN frente al de BGP. El AUC de la PCR sérica fue de 0,654 (IC 95 %: 0,61-0,697) en T1, 0,831 (IC 95 %: 0,781-0,888) en T2 y 0,94 (IC 95 %: 0,744-0,843) en T3. Concluyendo que la SNT causada por BGN se asoció con niveles más altos de PCR y más bajos de PLT. (1)

**Yi-Hsuan et al (China, 2022)**, Investigaron los valores de corte de los marcadores predictivos para lograr el diagnóstico de sepsis neonatal, realizando un estudio retrospectivo en 169 pacientes. El grupo de sepsis neonatal de inicio temprano (EONS) tenía 123 pacientes, de los cuales 4 tenían bacteriemia y el grupo de SNT, tenía 46 pacientes y 8 de los cuales tenían bacteriemia. El análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC) de marcadores séricos en EONS, fue en la curva ROC de PCR: 0,86 (IC 95 %: 0,75-0,97) y del recuento de PLT: 0,93 (IC 95 %: 0,87-0,99) y con SNT, fue la curva ROC del recuento de glóbulos Blancos fue de: 0,72 (IC del 95 %: 0,57-0,87). Todos los valores de  $p$  de las curvas ROC fueron  $< 0,05$ . En conclusión, el resultado fue que el recuento de PCR y el recuento PLT en el grupo de EONS y el recuento de leucocitos (WBC) en el grupo SNT fueron marcadores séricos de diagnóstico precisos para la sepsis neonatal. (2).

**Worku et al (África, 2022)**, Evaluaron los parámetros del hemograma en el diagnóstico de la sepsis neonatal, realizando un estudio transversal comparativo en el Hospital Integral Especializado de la Universidad de Gondar. Se incluyeron un total de 250 RN. Se analizó el diagnóstico de

sepsis de inicio temprano y tardío en aproximadamente el 29,6% (37/250) y el 70,4% (88/250) de los recién nacidos, respectivamente. Los parámetros de Recuento total de leucocitos (RTL) y Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) fueron significativamente más bajos en los casos que en los del grupo control. Los parámetros RTL; recuento de linfocitos y RAN tuvieron una sensibilidad en sepsis neonatal de 64,8; 33,6 y 49,6%, respectivamente y su especificidad fue del 64,8; 83,2 y 90,4%, respectivamente. En conclusión, el RTL, RAN y los recuentos de plaquetas tuvieron buena sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de sepsis neonatal. (3)

**Rohil et al (India, 2021)**, Compararon la precisión diagnóstica de los biomarcadores de la superficie de los glóbulos blancos (CD64, CD11b y HLA-DR), la PCR y los parámetros hematológicos para diagnosticar SNT en RN prematuros, efectuándose un estudio prospectivo, de puerta única, en una unidad neonatal con 53 RN <34 sem., estos biomarcadores se compararon entre RN con o sin sepsis y se comparó el ROC generadas para cada prueba de índice a las 0 y 48 h. Encontrando que, entre todas las pruebas evaluadas, la PCR a las 48 h tuvo un ROC más alto [0,82 (IC del 95 %, 0,69-0,92)] y entre los biomarcadores de superficie celular, el ROC máximo se registró para HLA-DR en 48h [0,68 (IC del 95 %, 0,54-0,81)]. Finalmente, el resultado fue que la PCR es superior a otros biomarcadores de detección de sepsis. (4)

**Gul et al (Estambul, 2020)**, Evaluaron los perfiles bacteriológicos en las infecciones Nosocomiales, realizándose un estudio transversal en la UCIN y los casos de sepsis de aparición tardía, confirmados con hemocultivos, se evaluaron retrospectivamente a una población de 1210 bebés, encontrando que 76 (6,3%) tenían SNT; la edad gestacional media de los lactantes con SNT fue de  $33,2 \pm 4,8$  semanas (23 a 42 sem.). Los cocos grampositivos (CGP) causaron la mayoría de los episodios de SNT (65,8%, 50/76), con *Staphylococcus coagulasa negativo* como la causa más común de SNT (50%, 38/76) y los niveles medios de PCR para los grupos de CGP y bacilos Gram negativos (BGN) fueron 37,5 frente a 29,5

mg/dl ( $p > 0,05$ ). Finalmente, el resultado fue que la SNT debido a BGP parece mostrar valores más altos de proteína C reactiva que los debidos a CGN. (5)

**Khan (Pakistan, 2019)** Midieron la validez de la PCR como prueba de detección de sepsis neonatal (SN) y comparar su validez de detección entre EONS y SNT, en Unidad neonatal, Town Children's Hospital, aplicando un estudio transversal en una población de 385 RN de 0 a 28 días con características clínicas de sepsis neonatal mediante la técnica de muestreo consecutivo. Encontrando una validez de la PCR como prueba de cribado en EONS (especificidad: 58,33%, sensibilidad: 17,16%, VPN: 9,81% y VPP: 72,72%) y en SNT (especificidad: 57,14%, sensibilidad: 77,45%, VPN: 25,8% y VPP: 92,94%). Finalmente se concluyó que la PCR como prueba de detección tiene baja validez de detección en la EONS en comparación con la SNT. (6)

**Rashwan et al (Egipto, 2019)** compararon y evaluaron los valores de diagnóstico y pronóstico de la PCR, PCR de alta sensibilidad (hsCRP), presepsina, procalcitonina (PCT) e interleucina-6 (IL-6) en neonatos con sepsis en conjunto y por separado, donde se aplicó un estudio transversal en 168 RN en UCIN de los hospitales de Qena, encontrándose que hubo niveles séricos significativamente menos altos de PCR entre el grupo de sepsis de inicio temprano versus el de inicio tardío ( $p < 0,05$ ) y el valor de corte de PCR fue  $> 6$  mg/dl, con una sensibilidad del 79,4, especificidad del 93,33%, valor predictivo positivo (VPP), 96,4 y valor predictivo negativo (VPN), 66,7. Concluyendo que la PCR, en sepsis neonatal de inicio tardío, podría ser un marcador pronóstico útil. (7)

**Baizat et al (Rumania, 2019)** Busco establecer predictores potenciales de EONS y SNT, en un hospital, aplicando un estudio de casos y controles incluyendo a 113 RN prematuros con sepsis (EONS-63,72% / SNT-36,28%), encontrando que los parámetros de leucocitos y PCR se mantuvieron como predictores univariados significativos en el día 7 de sepsis ( $p = 0,002$ ; OR = 2,01 por cada  $10.000 \text{ mm}^3$  de aumento de



leucocitos, IC del 95%: (1,30; 3,09) y  $p = 0,001$ ; OR = 4,27, IC del 95% : (1,85; 9,88), respectivamente). Concluyendo que la infección de vías urinarias materno, días de hospitalización y nivel de PCR como predictores de sepsis neonatal en prematuros con EOS y SNT. (8)

**Eschborn et al (EEUU, 2019)**, Hicieron una revisión de 39 estudios que compararon directamente la procalcitonina (PCT) con la PCR, pero solo cuatro estudios, con neonatos de muy bajo peso al nacer (MBPN), encontrando la sensibilidad media para SNT, EONS y SNT + EONS fue del 88,9%, 73,6% y 76,5% para PCT, a comparar con 77,4%, 65,6% y 66,4% para PCR, respectivamente y la especificidad media de PCT y PCR fue 75,6% contra 81,7% para SNT, 82,8% contra 82,7% para EONS y 80,4% contra 91,3% para SNT + EONS. Finalmente, tanto la PCT, así como también la PCR trabajan mejor cuando se realizan tendencias en serie y deben usarse con otros datos clínicos y de laboratorio al tomar decisiones sobre el inicio o la interrupción de la antibioticoterapia en recién nacidos con probabilidad tener diagnóstico de sepsis. (9)

**Huidobro (Perú, 2019)** Evaluó factores clínicos y de laboratorio relacionados al diagnóstico precoz de sepsis neonatal temprana en un Nosocomio de tercer nivel, aplicando un estudio observacional analítico transversal y retrospectivo en una población de 111 neonatos donde el 40.54% recibieron el diagnóstico de sepsis neonatal temprana comprobada; encontrando que en las características de laboratorio, el 25.97% tuvieron una Proteína C reactiva (PCR)  $>10$  mg/dl, 18.18% leucopenia, 28.57% leucocitosis y 30% plaquetopenia; siendo la PCR, el que mostró OR de 0.35 y un  $p < 0.05$ . Se concluyo que la PCR al tener baja sensibilidad no es un marcador ideal para el diagnóstico de sepsis neonatal temprana. (10)

#### 4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La Sepsis Neonatal Tardía (SNT) tanto, en el sector privado como público, es un problema y a su vez un desafío para las jefaturas de los hospitales, al ser una de las causas principales de morbi-mortalidad en el neonato, a

pesar de haber medidas de protección, soporte y adelantos tecnológicos. La incidencia estimada de SNT con cultivo positivo es de aproximadamente 0,77 a 1 por 1000 nacidos vivos. Dado que los recién nacidos están inmunocomprometidos, la sepsis bacteriémica puede provocar complicaciones graves e incluso secuelas potencialmente mortales o la muerte si no se detecta ni se trata. La tasa de mortalidad de la sepsis neonatal con bacteriemia es elevada y varía alrededor del 23,5% al 41,4%.

Aunque en la mayoría de los casos el inicio de SNT suele pasar desapercibido, ya que los neonatos tienen signos y síntomas súbitos e inespecíficos, el curso clínico puede ser tórpido y provocar shock séptico y muerte a las pocas horas de su inicio; Siendo muy importante el reconocimiento oportuno. Por lo tanto, es sustancial, conocer sus parámetros clínicos, así como también que método diagnóstico. El hemocultivo es el diagnóstico estándar de sepsis bacteriémica, pero lleva mucho tiempo en la obtención de su resultado por nuestros laboratorios y su sensibilidad se ve afectada por factores externos; por ello se solicitan otros estudios de sangre como el hemograma, PCT y PCR sérica; que son análisis que se usan para corroborar la sospecha diagnóstica de sepsis neonatal en la UCIN, teniendo variabilidad en el tiempo en sus puntos de corte. Dado que la asociación entre los marcadores séricos y la sepsis bacteriémica en recién nacidos prematuros y a término sigue sin estar clara, nuestro estudio tiene como objetivo aclarar la exactitud diagnóstica de los marcadores séricos para el diagnóstico preciso de SNT. Logrando reducir la resistencia a antibióticos y por consiguiente la pronta recuperación del neonato, reduciendo los elevados costos que conllevan la SNT.

## **5. OBJETIVOS:**

### **General:**

Demostrar la exactitud del Recuento de leucocitos comparado con la proteína C reactiva en el diagnóstico de Sepsis Neonatal Tardía.

Departamento de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo de Trujillo.

**Específicos:**

- Determinar la exactitud del Recuento de leucocitos comparado con la proteína C reactiva en neonatos con diagnóstico de Sepsis Neonatal Tardía.
- Determinar la exactitud del Recuento de leucocitos comparado con la proteína C reactiva en neonatos sin diagnóstico de Sepsis Neonatal Tardía.
- Comparar la exactitud del Recuento de leucocitos comparado con la proteína C reactiva en el diagnóstico de Sepsis Neonatal Tardía.

**6. MARCO TEÓRICO:**

6.1. Definición:

La sepsis neonatal es un problema de salud importante, definida como un síndrome clínico en un lactante hasta los 28 días de vida o 44 semanas de edad postnatal en los RN prematuros. Particularmente en RN prematuros, donde el sistema inmunológico inmaduro, el bajo peso al nacer y otros factores comprometedores la convierten en una causa principal de morbilidad y muerte. (11, 12 y 13)

La sepsis neonatal de aparición tardía ocurre después de los tres días de vida y puede ser causada por patógenos adquiridos en el parto o durante el curso de la atención hospitalaria. Aunque en la mayoría de los casos el inicio de SNT suele pasar desapercibido, el curso clínico puede ser alarmantemente fulminante y provocar shock séptico y muerte a las pocas horas de su inicio. (11, 13 y 14)

6.2. De acuerdo con la presentación clínica hay enunciaciones complementarias:

- Potencialmente infectado: El RN no tiene síntomas, pero si presenta factores de riesgo infeccioso para sepsis. (9)

- Sospecha de sepsis: RN potencialmente infectado. Además de tener interleuquina 6 y 8 (IL-6/IL-8) positivo o PCR > 6 mg/dl, pero con hemocultivo negativo (6, 9,16)
- Sepsis probable: Las manifestaciones clínicas de sepsis neonatal en la espera de resultado de hemocultivo, con mayor o igual a dos, de los siguientes criterios: (6, 9,15)
  - Leucocitos <  $12,1 \times 10^9$  /L
  - Lactato > 3 mmol/L
  - Plaquetas <  $100 \times 10^9$  /L
  - PCT > 27 mcg/L
  - PCR > 15 mg/L
- Sepsis confirmada: Síntomas o signos con cultivo positivo. (15,16)
- Sepsis tardía: Cuadro clínico que aparece luego de las 72 horas y el tratamiento con antibióticos basado en patógenos que se continuó por  $\geq$  a 5 días. (15,16,17).

### 6.3. Etiología:

La sepsis neonatal tardía se presenta con más frecuencia en neonatos que presentan tiempos prolongados de hospitalización, como en los RN prematuros o los neonatos a término y prematuros a los que se les hicieron procedimientos invasivos, siendo los microorganismos más habituales, los adquiridos en el ámbito hospitalario. (13)

Según la Sociedad Americana de Neonatología, en el 79% de las bacterias encontradas, son los cocos grampositivos (CGP), siendo el Estafilococos coagulasa negativo (SCN) el 57% y el Estafilococo Aureus en el 12% del total. Las bacterias gramnegativas (BGN) representan el 19% del total, estando la E. coli como la más frecuentemente identificada entre ellos, con un 7%. Los hongos constituyen el 6% de los neonatos que son afectados por sepsis neonatal tardía. (13)

### 6.4. Factores de Riesgo:

Los factores de riesgo de Sepsis neonatal tardía son según Manouni et al; la edad gestacional (EG), un bajo peso al nacimiento y el tener al

menos un catéter venoso central. Además, se ha demostrado que la alimentación con leche materna durante el primer mes de vida protege contra el desarrollo de SNT, mientras que la alimentación con fórmula se asoció con un mayor riesgo. Según Ríos. C, Navia. M et, la presión arterial elevada (OR 114.44, IC 95% 37.90-366), ventilación mecánica (OR 3.26, IC 95% 1.6-6.66) y utilización de vía central (OR 5.41, IC 95% 2.57-11.4), son factores de riesgo significativos para SNT. (14,17 y 18)

#### 6.5. Fisiopatología:

Se va a producir una lesión a nivel tisular como respuesta a los peptidoglicanos y el complejo lipoproteico de las bacterias Gram positivas y las endotoxinas de las BGN. En el sitio infeccioso, se van a liberar los compuestos de la pared bacteriana a la sangre, activando así la inmunidad humoral y celular, siendo dentro de los principales implicados las citoquinas (IL 1 $\beta$ , IL6, IL8 y TNF alfa). Implicando a ambas inmunidades a desplazarse hacia el sitio de irrupción; además de ello hay activación de otros componentes implicados, los cuales son los leucotrienos, tromboxano, prostaglandina y el factor activador de plaquetas.

Las citoquinas y las células endoteliales dan paso a la activación de la coagulación, provocando eventos trombóticos a nivel local. (12) El TNF y otros mediadores inflamatorios van a producir mayor permeabilidad vascular, conllevando a fuga capilar, hipotonía vascular, disminución de la función del miocardio, aumento de la resistencia vascular pulmonar y desequilibrio entre el riego sanguíneo y las demandas metabólicas por hipotensión, vasodilatación temprana, vasoconstricción tardía e insuficiencia miocárdica y respiratoria. (19)

#### 6.6. Cuadro clínico:

En los estadios tempranos de SNT, suele ser de comienzo no específico y súbito: (20)

- Letargia.
- Intolerancia a la alimentación.
- Hiperglicemia.

- Acidosis láctica.
- Llenado capilar lento
- Inestabilidad térmica.
- Cianosis y choque.
- Los ruidos hidroaéreos pueden estar disminuidos, a causa de íleo funcional.
- Síndrome de distrés respiratorio con necesidad de oxígeno suplementario.
- Las convulsiones, opistótonos y fontanela anterior tensa, son características de la meningitis neonatal.

Los neonatos suelen presentar síntomas y signos múltiples y no específicos, al no haber un consenso sobre estos, son de gran beneficio los criterios laboratoriales. (16,20)

#### 6.7. Diagnóstico:

El diagnóstico de SNT es arduo, debido a que los síntomas clínicos, son difícil de diferenciar de otras enfermedades en el neonato, particularmente en la etapa temprana. Los hemocultivos y cultivos de líquido cefalorraquídeo se han estimado como la prueba de oro para el diagnóstico de SNT, sin embargo, la tasa de positividad es muy baja. Li en su estudio reporta el 28.26% de cultivos positivos. (21) El volumen pequeño de la muestra de sangre, uso de antibióticos en las madres durante el peripato, y el hecho de que la bacteriemia en los neonatos es baja o intermitente justifica el tener una baja positividad de los cultivos. (22)

Un recién nacido con síntomas y signos de un proceso infeccioso, debe tener una evaluación rápida, puesto que la identificación de los factores de riesgo y el inicio de tratamiento antibiótico es importante. Las pruebas negativas no deben descartar el diagnóstico de SNT, sobre todo si persiste la sintomatología por la que se planteó sepsis. Sin embargo, si hay positividad, pueden ser de gran ayuda para el diagnóstico y como guía para determinar la duración del tratamiento. (20)

## 6.8. Exámenes auxiliares:

La finalidad es identificar e iniciar el tratamiento, a los neonatos con diagnóstico de SNT y valorar el tiempo de tratamiento o suspensión de este de ser necesario. (12)

- Hemocultivo: prueba bacteriológica, caracterizado por ser el “Gold standard” para el diagnóstico de SNT; donde si obtenemos un cultivo positivo nos da el diagnóstico definitivo, con un 90% de sensibilidad. Cabe recalcar que la negatividad de este no descarta el diagnóstico. Se recomienda, por ello, solicitar dos muestras previas para iniciar la antibioticoterapia. (12,16). Hemocultivo y cultivo de líquido cefalorraquídeo. Debe utilizarse medios de hemocultivo pediátricos y tomar al menos 1ml de sangre, para conseguir mejores tasas de positividad. El resultado puede obtenerse a las 36 a 48 horas, pero con lecturas seriadas en las primeras 6, 12 y 24 horas. (13,20)
- Estudio de líquido cefalorraquídeo: en sepsis neonatal tardía siempre se debe realizar la PL como parte del estudio. En la mayoría de los estudios, el recuento normal de glóbulos blancos en el LCR de recién nacidos prematuros o a término sanos y no infectados es menor a 10 células / mm<sup>3</sup>, y más del 95% tiene recuentos menores a 20 células / mm<sup>3</sup>. No obstante, los resultados dependen de la edad y la gestación, registrándose los recuentos de células más altos durante la primera semana. Los niveles de proteína en el LCR suelen estar elevados, aunque no siempre, en los recién nacidos con meningitis. Los valores de glucosa en el LCR, por lo general disminuye notablemente con la meningitis bacteriana pero también puede persistir normal. (13,20). Idealmente, la PL debería de ser realizada ya sea para la toma de citoquímico, cultivo o ambos, antes del inicio del tratamiento antibiótico. (12)
- Hemograma: con el recuento leucocitario, puede detectarse neutropenia o neutrofilia. En un estudio retrospectivo por Yi-Hsuan et al, sólo el recuento de leucocitos con un valor de corte de  $12,1 \times$

$10^9$  /L podría usarse como marcador predictivo de SNT. (2) Se han encontrado en estudios que hay predisposición a la neutropenia absoluta inferior a 1000 neutrófilos/mcL y relativa inferior a 5000 neutrófilos/mcL, plaquetopenia inferior a 5000/mcL, pero se refiere que ninguno de estas pruebas fue sensible para predecir SNT. (23) La relación I / T puede ser útil para diagnosticar y controlar la infección, el valor de más de 0,2 es un signo de infección. (18,23).

- PCR: Es un reactivo de fase aguda para infección, inflamación y lesión/isquemia tisular, y se usa ampliamente en la sepsis bacteriémica pediátrica y neonatal. (2, 24, 25). La PCR aumenta su valor más en SNT, comparada con la temprana. El punto de corte de PCR >6mg/dl muestra una sensibilidad de 79.41%, especificidad de 93.33%, VPP 96.4 y VPN de 66.7.(6) En un estudio retrospectivo por Yi Hsuan et al, el valor de corte de PCR en EONS con bacteriemia fue de 15 mg/L con una sensibilidad del 75 %, especificidad del 84 %, VPP del 14 %, VPN del 99 % ( $p < 0,05$ ). y aOR de 12,3 (IC 95 %, 0,5–325,1). (2)
- Procalcitonina: Biomarcador fiable para el diagnóstico de sepsis. Los niveles de procalcitonina son indetectables en neonatos sanos, lo que indica su alto VPN. Frente a la sepsis bacteriana, se ha observado que los niveles aumentan drásticamente y pueden ser más sensibles y específicos en la diferenciación entre infección neonatal e inflamación en comparación con la PCR. El punto de corte de 2.4 ng/ml tiene una alta sensibilidad y especificidad. Se observa un aumento natural en las primeras 24 a 36 horas después del nacimiento, por lo que es útil para el diagnóstico de SNT. (20)

#### 6.9. Tratamiento:

El tratamiento definido está en relación con el patógeno bacteriana causal, pese a ello, no se debería esperar los resultados de cultivos para comenzar la antibioticoterapia, pues se debe iniciar al sospechar SNT. Para un tratamiento eficaz es importante diferenciar entre sepsis temprana versus tardía. (10)



En SNT, debemos tener en cuenta el diagnóstico de meningitis, ya que se presenta con mayor frecuencia, por ese motivo se debe iniciar antibioticoterapia empírica con ampicilina más cefalosporina de tercera generación. En caso de descartar meningitis la antibioticoterapia es la misma que para sepsis temprana. La sepsis tardía nosocomial puede ser causada por Enterococos, SCN y BGN entéricos; siendo frecuente la resistencia a antibióticos usuales. Recomendándose para estos: oxacilina o si se sospecha una cepa multirresistente, la vancomicina y para los Gram (-), la Amikacina o cefotaxima. (10,18)

## **7. HIPÓTESIS**

### **Hipótesis Nula (Ho):**

El recuento de leucocitos es de menor o igual eficacia que la proteína C Reactiva para el diagnóstico de Sepsis Neonatal Tardía.

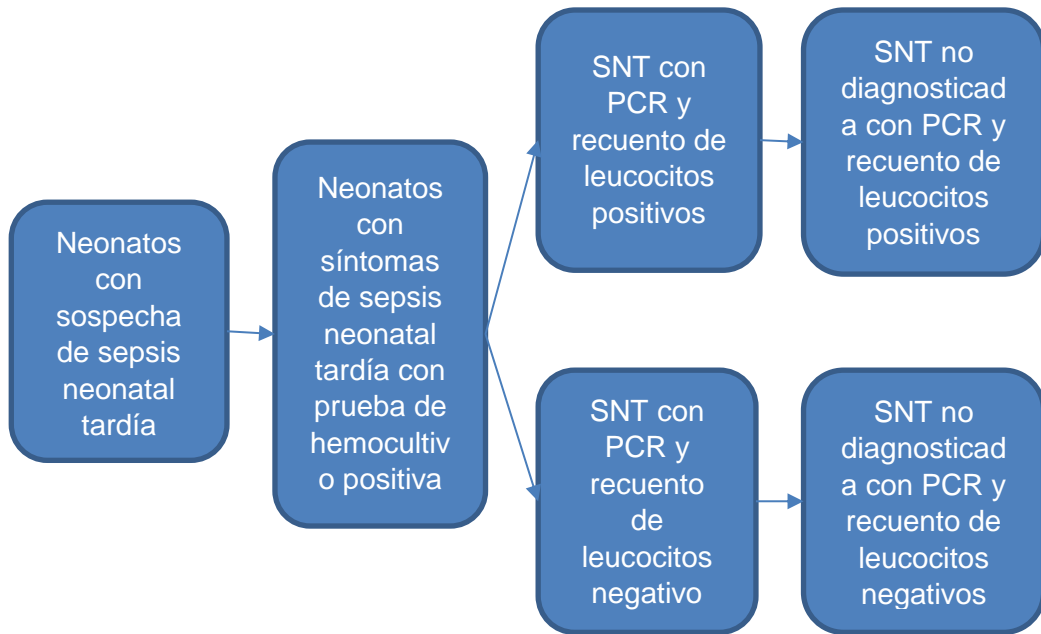
### **Hipótesis Alternativa (Ha):**

El recuento de leucocitos es más eficaz que la proteína C Reactiva para el diagnóstico de Sepsis Neonatal Tardía.

## **8. MATERIAL Y METODOLOGÍA**

### **a. Diseño de estudio**

- Cuantitativo
- Estudio de pruebas diagnósticas
- De una sola casilla



### b. Población, muestra y muestreo:

**Población:** Neonatos con sospecha de sepsis neonatal tardía hospitalizados en el departamento de Neonatología. Hospital Regional Docente de Trujillo. Años 2018 al 2023.

**Muestra:** Todos los pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal tardía, con hemocultivo positivo que cumplan los criterios de inclusión. Se obtiene tamaño muestral para comparar dos pruebas diagnósticas, grupos emparejados. Saliendo una muestra 110 neonatos.

$$n = \frac{z(1 - \alpha)\sqrt{Pa} + z(1 - \beta)\sqrt{Pa - (P1 - P2)^2}}{(P1 - P2)^2}$$

Donde:

- $P_i$  es la proporción esperada en el grupo  $i$ ,  $i=1,2$ .
- $Pa = P_1(1-P_2) + P_2(1-P_1)$  es la proporción de pares discordantes.
- $P_1$  es la especificidad esperada para la prueba de PCR (9).
- $P_2$  es la especificidad esperada para la prueba de Recuento de leucocitos. (3)
- $P$ = Prevalencia de sepsis neonatal tardía. (2)
- $Z_{1-\alpha} = 1,645$  nivel de confianza del 95%.

- $Z_{1-\beta} = 0.8416$  si la potencia es del 80%.

Si no se conoce a priori la condición de enfermo, se calcula el tamaño total de muestra:

$$n = \frac{n_{NE}}{1 - P}$$

Cálculo: Utilizando la fórmula se obtiene una muestra necesitando 110 neonatos.

**Unidad de Muestreo:** Cada paciente hospitalizado con sospecha de sepsis Neonatal tardía.

#### **Criterios de selección:**

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de alta de Sepsis Neonatal tardía y que tengan hemocultivo positivo.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes de edad neonatal.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de sepsis neonatal tardía que presenten cardiopatías, malformaciones ni hiperbilirrubinemia.
- Pacientes cuya HC presente data incompleta para la recolección de información.

#### **c. Definición operacional de variables**

##### **Variable Independiente:**

Recuento de leucocitos y Proteína C reactiva

##### **Variable Dependiente:**

Sepsis Neonatal Tardía.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala de Medición
<p><b>Variable Independiente</b></p> <p>Proteína C reactiva: -PCR ≥ 6 mg/dl. -Recuento de leucocitos &lt;math&gt;&lt;12,1 \times 10^9 /L&lt;/math&gt;</p>	<p>Es proteína plasmática de fase aguda y un elemento de respuesta de fase aguda. (6, 26)</p> <p>Es una técnica de laboratorio, donde se realiza el conteo de glóbulos blancos en sangre. (23)</p>	<p>Se colocará aquel valor de acuerdo con las dos variables según estén presentes o ausentes.</p> <p>a) Proteína C reactiva. (6)</p> <p>- PCR ≥ 6 mg/L (Presente o ausente)</p> <p>b) Recuento de leucocitos. (2)</p> <p>-Rec. Leucocitos &lt;math&gt;&lt;12,1 \times 10^9 /L&lt;/math&gt; (Presente o ausente)</p>	<p>Si No</p> <p>Si No</p>	<p>– Nominal</p>
<p><b>Variable Dependiente</b></p> <p>Sepsis Neonatal Tardía.</p>	<p>Sepsis que ocurre después de las 72 h de edad neonatal. (13).</p>	<p>De la historia clínica se sacará los pacientes en estudio con hemocultivo positivo y diagnóstico de alta de sepsis neonatal tardía.</p>	<p>Si No</p>	<p>– Nominal</p>

#### **d. Procedimientos y Técnicas:**

##### **Técnica:**

Se ejecutará la revisión documentada de las historias clínicas del archivo del Hospital Regional Docente de Trujillo.

##### **Procedimiento:**

- Se va a solicitar autorización al encargado del centro hospitalario para tener acceso al área de archivo.
- Se escogerán las historias clínicas de los pacientes neonatales que cumplan con los criterios de inclusión señalados.
- Se continuará con la selección de las historias clínicas que participarán en la investigación en forma aleatoria simple.
- Se recopilarán los datos en una hoja de recolección de información.

#### **e. Plan de análisis de datos**

Los datos serán procesados en el programa informático IBM SPSS Statistics 26 y EPIDAT 4.2.

**Estadística Descriptiva:** Los resultados se van a presentar en tablas 2 x 2, con indicadores de sensibilidad, especificidad, VPN y VPP.

**Estadística Analítica:** Para contrastar ambas pruebas diagnósticas se usará  $\chi^2$  y si algunos de los valores salen menores a 5 se utilizará test de FISHER, con razones de verosimilitud (RV- y RV+) con sus intervalos de confianza del 95%.

**Estadística inferencial:** Se aceptará como significativo un resultado de un  $p < 0.05$  y se calcularán los intervalos de confianza en 95%.

**Estadígrafo:** Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN.

#### **f. Aspectos Éticos:**

El actual estudio se ejecutará respetando la declaración de Helsinky II (Anexo3) (27), sobre las recomendaciones que rigen a los medios en investigación biomédica que involucra a los seres humanos, se obtendrá también la aprobación del Comité de Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Particular Antenor Orrego de Trujillo y del Hospital Regional Docente de Trujillo- La Libertad.

### 9. CRONOGRAMA DE TRABAJO:

Actividades	Sem	Sem	Sem	Sem	Sem	Sem	Sem	Sem	Sem
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Reunión de coordinación y organización y presentación del esquema de Proyecto de Tesis									
2. Selección del tema de Investigación, Contextualización del problema. Pautas para la búsqueda de investigación bibliográfica									

<p>3. Problema de a investigar,</p> <p>Objetivos: general y específicos.</p>									
<p>4. realización de anteced. justificación y limitaciones.</p>									
<p>5. Marco teórico y conceptual.</p>									
<p>6. Diseño de investigación. Hipótesis y operacionalización de las variables.</p>									
<p>7. Población, muestra, muestreo y unidad de análisis.</p>									
<p>8. Técnicas e instrumentos de recopilación de datos. Validez y confiabilidad y análisis estadístico.</p>									

9. Ética, aspectos administrativos y ref. bibliográficas.									
10. Revisión del PT por Jurado y levantamiento de observaciones									
11. Sustentación del Proyecto de Tesis.									

## 10. PRESUPUESTO DETALLADO

### 10.1. Bienes:

Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total (\$/)
<b>Bienes</b>				
1	Papel Bond A4	01 millar	25.00	50.00
2	Lápices	10	1.00	10.00
3	Lapiceros	50	0.50	25.00
4	Correctores	05	3.00	15.00
5	Resaltadores	10	3.00	30.00
6	Folders Manila	20	1.00	200.00
7	Archivadores	15	10.00	150.00
<b>TOTAL</b>				<b>300.00</b>

### 10.2. Servicios:



Naturaleza del Gasto	Descripción	Cantidad	Precio Unitario	Precio Total (S/)
<b>Servicios</b>				
1	Internet	100	1.00	100.00
2	Empastados	10	10.00	100.00
3	Movilidad	500	2.50	1250.00
4	Impresiones	1000	0.50	500.00
5	Fotocopias	1000	0.10	100.00
<b>TOTAL</b>				<b>2050.00</b>

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang J, Chen L, Yang Y, et al. Clinical and laboratory findings to differentiate late-onset sepsis caused by Gram-negative vs Gram-positive bacteria among perterm neonates: A retrospective cohort study. Volumen 116, marzo de 2023, 109769. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576923000929?via%3Dihub>.
2. Yi-Hsuana T, Mei-Jy J, Hsin-Huia W, et al. Risk factors and predictive markers for early and late-onset neonatal bacteremic sepsis in preterm and term infants. J Chin Med Assoc. 1 de abril de 2022; 85 (4): 507-513. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000681. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34966164/>
3. Worku M, Aynalem M, Biset S, et al. Role of complete blood cell count parameters in the diagnosis of neonatal sepsis. BMC Pediatr. 2022; 22: 411. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9277845/>
4. Rohil. A, Dutta. S, Varma. N, et al. Cell-Surface Biomarkers, C-Reactive Protein and Haematological Parameters for Diagnosing Late Onset Sepsis in Pre-term Neonates. Journal of Tropical Pediatrics, 2021, 00, 1–10 doi: 10.1093/tropej/fmab016. Disponible en:

<https://academic.oup.com/tropej/article/67/1/fmab016/6169400?login=false>

5. Gul A, Takci S. Analysis of late-onset neonatal sepsis cases in a level three neonatal intensive care unit. *North Clin Istanb.* 2020;7(4):354-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7521094/>.
6. Khan F. C-reactive Protein as a Screening Biomarker in Neonatal Sepsis. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* octubre de 2019;29(10):951-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31564268/>.
7. Validity of biomarkers in screening for neonatal sepsis – A single center –hospital based study - *Pediatrics & Neonatology.* [citado 1 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572\(17\)30647-2/fulltext](https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572(17)30647-2/fulltext)
8. Baizat M, Zaharie G, Iancu M, et al. Potential Clinical Predictors of Suspected Early and Late Onset Sepsis (EOS and LOS) in Preterm Newborns: a Single Tertiary Center Retrospective Study. *Clin Lab.* 1 de julio de 2019;65(7). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307181/>.
9. Eschborn S, Weitkamp J-H. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *J Perinatol.* julio de 2019;39(7):893-903. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30926891/>.
10. Huidobro Chavez A. Factores clínicos y laboratoriales asociados al diagnóstico temprano de sepsis neonatal precoz en el hospital María auxiliadora en el periodo agosto 2017- agosto 2018. Disponible en: <https://www.google.com/search?q=FACTORES+CL%C3%8DNICOS+Y+LABORATORIALES+ASOCIADOS+AL+DIAGN%C3%93STICO+TEMPRANO+DE+SEPSIS+NEONATAL+PRECOZ+EN+EL+HOSPITAL+MARIA+AUXILIADORA+EN+EL+PERIODO+AGOSTO+2017-+AGOSTO+2018&oq=FACTORES+CL%C3%8DNICOS+Y+LABORATORIALES+ASOCIADOS+AL+DIAGN%C3%93STICO+TEMPRANO+DE+SEPSIS+NEONATAL+PRECOZ+EN+EL+HOSPITAL+MARIA+AUXILIADORA+EN+EL+PERIODO+AGOSTO+2017->



Q9b4CWPW-

AmDHyQJoAHADeACAAQCIAQCSAQCYAQKgAQGqAQdnd3Mtd2l6  
yAEIwAEB&sclient=gws-

wiz&ved=0ahUKEwjSmJPh6uruAhUE1VkkHRgbAooQ4dUDCA0&ua  
ct=5

17. El Manouni El Hassani S, Berkhout DJC, Niemarkt HJ, Mann S, de Boode WP, Cossey V, et al. Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. Neonatology. 2019;116(1):42-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6690411/>.
18. Rios Valdéz CV, Navia Bueno M del P, Díaz Villegas M, Salazar Fuentes HJ. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal. Rev Soc Boliv Pediatría. junio de 2005;44(2):87-92. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1024-06752005000200004](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752005000200004).
19. Arzapalo Ureta, E. Características clínicas de la sepsis neonatal temprana y tardía en la unidad de cuidados intermedios del Hospital Vitarte- Minsa, de enero- 2013 a diciembre- 2015. Lima, 2017. [citado 14 de febrero de 2021]. Disponible en: [https://www.google.com/search?sxsrf=ALeKk01gcUcqmWdDy54v5SlAtZvr-lwfug%3A1613335939721&ei=q40pYKvWK82s5wKWjorgAQ&q=Arzapalo+Ureta%2C+E.+Caracter%2C%ADsticas+cl%2C%ADnicas+de+la+sepsis+neonatal+temprana+y+tard%2C%ADa+en+la+unidad+de+cuidados+intermedios+del+Hospital+Vitarte-+Minsa%2C+de+enero-+2013+a+diciembre-+2015.+Lima%2C+2017&oq=Arzapalo+Ureta%2C+E.+Caracter%2C%ADsticas+cl%2C%ADnicas+de+la+sepsis+neonatal+temprana+y+tard%2C%ADa+en+la+unidad+de+cuidados+intermedios+del+Hospital+Vitarte-+Minsa%2C+de+enero-+2013+a+diciembre-+2015.+Lima%2C+2017&gs\\_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EANQ7-sQWO\\_rEGDb8hBoAHACeACAAakBiAGpAZIBAzAuMZgBAKABAqABAaoBB2d3cy13aXrAAQE&sclient=gws-](https://www.google.com/search?sxsrf=ALeKk01gcUcqmWdDy54v5SlAtZvr-lwfug%3A1613335939721&ei=q40pYKvWK82s5wKWjorgAQ&q=Arzapalo+Ureta%2C+E.+Caracter%2C%ADsticas+cl%2C%ADnicas+de+la+sepsis+neonatal+temprana+y+tard%2C%ADa+en+la+unidad+de+cuidados+intermedios+del+Hospital+Vitarte-+Minsa%2C+de+enero-+2013+a+diciembre-+2015.+Lima%2C+2017&oq=Arzapalo+Ureta%2C+E.+Caracter%2C%ADsticas+cl%2C%ADnicas+de+la+sepsis+neonatal+temprana+y+tard%2C%ADa+en+la+unidad+de+cuidados+intermedios+del+Hospital+Vitarte-+Minsa%2C+de+enero-+2013+a+diciembre-+2015.+Lima%2C+2017&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EANQ7-sQWO_rEGDb8hBoAHACeACAAakBiAGpAZIBAzAuMZgBAKABAqABAaoBB2d3cy13aXrAAQE&sclient=gws-)

wiz&ved=0ahUKEwjro9zcoOruAhVN1IkKHRaHAhwQ4dUDCA0&uact=5

20. Walker O, Kenny CB, Goel N. Neonatal sepsis. *Paediatr Child Health*. 1 de junio de 2019;29(6):263-8. Disponible en: [https://www.paediatricsandchildhealthjournal.co.uk/article/S1751-7222\(19\)30071-X/fulltext](https://www.paediatricsandchildhealthjournal.co.uk/article/S1751-7222(19)30071-X/fulltext).
21. Li X, Ding X, Shi P, Zhu Y, Huang Y, Li Q, et al. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. *Medicine (Baltimore)*. marzo de 2019;98(12):e14686. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709008/>.
22. Tzialla C, Manzoni P, Achille C, Bollani L, Stronati M, Borghesi A. New Diagnostic Possibilities for Neonatal Sepsis. *Am J Perinatol*. mayo de 2018;35(6):575-7. Disponible en: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1639361>.
23. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. noviembre de 2010;126(5):903-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974782/>.
24. M<sup>a</sup>J Dorado Moles, M<sup>a</sup>A Figueredo Delgadob, C. Fernández Pérezc, M. Moro Serranoa. Inmunofenotipificación de linfocitos T como marcador diagnóstico de sepsis neonatal tardía | *Anales de Pediatría* [Internet]. *Anales Pediatría*. 2007 [citado 7 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.analesdepediatría.org/en-inmunofenotipificacion-linfocitos-t-como-marcador-articulo-13113012>
25. Couderc R, Mary R, Veinberg F. Marcadores de la inflamación en pediatría. *Análisis Clínicos Órgano Expr Científica Prof Asoc Esp Farm Anal*. 2004;29(3 (JUL-AGO-SEP)):34-9. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572004000400013](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572004000400013).
26. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. *Front Immunol*. 2019; 10:943. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31114584/>.

27. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. 2013 [citado 7 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318>

## 12. ANEXOS.

### ANEXO N° 1

Debido a que esta investigación se considera sin riesgo y en cumplimiento con los aspectos mencionados en Helsinki II, se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

- Ajustar y explicar brevemente los principios éticos que justifican la investigación de acuerdo a una normatividad internacional.
- Relacionar la experiencia de los investigadores y la responsabilidad de una entidad de salud.
- Establecer que la investigación se llevará a cabo cuando se obtuvo la autorización del representante legal de la institución investigadora y de la institución donde se realizó la investigación y la aprobación del proyecto por parte del comité de ética en investigación de la institución.

Toda la información proporcionada será de carácter confidencial y sólo tendrá acceso a ella el personal investigador.