



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**PORACTANT ALFA VERSUS BERTACTANT EN PREMATUROS
CON ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA 2015-2017**

**PRESENTADA POR
MARCO ERASMO ROJAS BARRERA**

**ASESOR
MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**LIMA – PERÚ
2019**



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**PORACTANT ALFA VERSUS BERTACTANT EN PREMATUROS
CON ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA
HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA 2015-2017**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PRESENTADO POR

MARCO ERASMO ROJAS BARRERA

ASESOR

MTRA. ROSA ANGÉLICA GARCÍA LARA

LIMA, PERÚ

2019

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción del problema	03
1.2 Formulación del problema	04
1.3 Objetivos	04
1.4 Justificación	04
1.5 Viabilidad y factibilidad	05
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	06
2.2 Bases teóricas	09
2.3 Definición de términos básicos	13
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	15
3.2 Variables y su operacionalización	15
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	16
4.2 Diseño muestral	16
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	17
4.4 Procesamiento y análisis de datos	18
4.5 Aspectos éticos	18
CRONOGRAMA	19
PRESUPUESTO	20
FUENTES DE INFORMACIÓN	21
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La deficiencia de surfactante pulmonar o tensioactivo pulmonar provoca el síndrome de dificultad respiratoria o enfermedad de membrana hialina. El surfactante reduce la tensión superficial del alvéolo pulmonar a volúmenes pulmonares mínimos que se presentan al final de la espiración y evita, de esa forma, su colapso y aumento del espacio muerto. Se presenta de forma casi exclusiva en neonatos pretérmino, especialmente en aquellos con bajo peso al nacer. Ello representa un alto porcentaje de muertes en menores de un año durante el período neonatal.

La mortalidad neonatal del Perú se estima en 24 por 100 nacidos vivos. La primera causa que contribuye a la mortalidad neonatal es la prematuridad y bajo peso al nacer (8%), asociada a la limitada capacidad de los servicios de salud para manejar adecuadamente estos casos. En la región Lima la tasa de muerte neonatal se estima en 7.4 muertes por mil nacidos vivos. Sin embargo, cerca del 70% de los prematuros con enfermedad de membrana hialina podrían sobrevivir con tecnología de baja complejidad y una adecuada capacitación de personal. En la actualidad, no existen indicadores recientes de mortalidad perinatal en el Hospital Arzobispo Loayza ⁽¹⁾.

La terapia de reemplazo con surfactante exógeno es eficaz en la reducción de la mortalidad y la morbilidad de enfermedad de membrana hialina. Las preparaciones de surfactante incluyen tensioactivos naturales y sintéticos. Aunque ambos tipos de preparados tensioactivos son eficaces, se ha demostrado que los tensioactivos naturales son superiores en ensayos clínicos a preparaciones sintéticas. Dos tensioactivos naturales derivados de pulmones bovinos o porcinos están comercialmente disponibles en Perú.

Al parecer, no hay diferencias clínicamente significativas entre las dos preparaciones: poractant alfa y beractant. En el país, no se hallan estudios comparativos entre las diferentes preparaciones de surfactante. Esta es una gran

desventaja con los otros países de la región, en cuanto a disminución incidencia, complicaciones y mortalidad derivada de la enfermedad de membrana Hialina.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la eficacia de los surfactantes: poractant alfa y bertactant en el tratamiento de membrana hialina en prematuros de la unidad de intensivos neonatales del Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015-2017?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Comparar la eficacia de los surfactantes: poractant alfa versus beractant en el tratamiento de enfermedad de membrana hialina en neonatos prematuros de la Unidad de Intensivos Neonatales del Hospital Arzobispo Loayza 2015-2017.

Objetivos específicos

Establecer la eficacia de poractant alfa en el tratamiento de enfermedad de membrana hialina.

Estimar la eficacia de beractant en el tratamiento de enfermedad de membrana hialina.

1.4 Justificación

El tratamiento con surfactante ha transformado el pronóstico de la enfermedad de membrana hialina desde su introducción en el año 1980. Se ha logrado un aumento de la supervivencia de los neonatos pretérmino, gracias al desarrollo conjunto del uso corticoides para la maduración pulmonar prenatal y nuevos avances en soporte ventilatorio neonatal. Actualmente, el tratamiento con surfactante es considerado

seguro y eficaz utilizado de forma profiláctica o de rescate, en los neonatos de alto riesgo.

Hoy, no existen estudios similares en el país, lo que complica la comparación y fiabilidad de los resultados, pues la mayoría de investigaciones sobre los diversos tipos de surfactante exógeno son realizadas en Norteamérica y Europa, siendo una gran desventaja por las profundas diferencias socioeconómicas, étnicas y culturales de la población en estudio. Ello se suma a la deficiencia de recursos biomédicos de última generación, lo que imposibilita aún más la extrapolación de resultados. Es por eso que los datos aquí obtenidos sentarían la base para futuras investigaciones.

De igual modo, nos brindaría un primer panorama sobre la eficacia de los dos reemplazos sintéticos de surfactante utilizados en los hospitales del Ministerio de Salud, además de poder convertirse en una herramienta científica para la selección del producto más eficaz, con lo que se busca reducir las complicaciones y morbimortalidad asociada a la patología.

1.5 Viabilidad y factibilidad

Actualmente, la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Nacional Arzobispo Loayza es considerada un servicio de referencia regional y nacional en enfermedad de Membrana hialina, asegurándose así una población de estudio adecuada, estricto registro y selección de pacientes para el estudio. El personal de salud de la unidad se encuentra calificado para la recepción, estabilización y manejo de prematuros con ésta patología. El servicio cuenta con los dos tipos de surfactante en estudio, por lo que asegura un adecuado stock en farmacia hospitalaria. Los pediatras neonatologos registran en las historias clínicas el surfactante seleccionado, la técnica de preparación y administración del producto, al igual que las posibles dificultades y complicaciones asociadas.

La principal dificultad es no contar con historias clínicas electrónicas, por lo que se condiciona la búsqueda manual de las carpetas seleccionadas en el archivo hospitalario, lo que un mayor consumo de tiempo en la investigación.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2016, Mussavi M et al. diseñaron un ensayo clínico aleatorizado a triple ciego y distribuyendo 165 neonatos prematuros extremos en tres grupos homogéneos, a los cuales les administró tres tipos de surfactante naturales: poractant alfa, bertactant y bovactant.

El estudio concluye que, según las variables tiempo de estancia hospitalaria, ventilación mecánica y complicaciones, no existe diferencia significativa entre los tres grupos, sin embargo, resalta que las terapias de reemplazo con poractant alfa y beractant presentan un mayor rendimiento en comparación con el grupo que recibió bovactant, que presentó un mayor número de complicaciones y mayor requerimiento oxigenatorio y de asistencia ventilatoria ⁽²⁾.

Terek et al., en 2015, realizó un estudio controlado, aleatorizado, no cegado en 30 neonatos pretérminos con enfermedad de membrana hialina, comparando los efectos de dos tipos de surfactante de origen animal en relación a mejoría de la perfusión tisular y el desarrollo de estrés oxidativo.

La investigación concluye que ambos tipos de surfactante producen mejoría de ambos parámetros, incidiendo en que el grupo que recibió el beractant tuvo una mejora más temprana de la perfusión; asimismo, el grupo de poractant alfa presentó precozmente disminución del estrés oxidativo ⁽³⁾.

Mostafa y Yasrebi, en 2014, confeccionaron un ensayo clínico aleatorizado para comparar la eficacia de dos surfactantes naturales. Contó con 132 prematuros, asignados en dos grupos. La media del tiempo de estancia hospitalaria fue menor en el grupo poractant alfa (40 días) versus alveofact (65 días), al igual que los días requeridos de soporte ventilatorio mecánico, 7 y 10 días respectivamente. Las tasas de complicaciones y mortalidad fueron similares en ambos grupos ⁽⁴⁾.

En 2013, Trembath et al. publicaron un estudio donde compararon la eficacia de tres tipos de surfactante de origen natural, incluyendo 51282 de recién nacidos prematuros extremos con membrana hialina. De los cuales 40% recibió beractant, 30% infasurf y 30% poractant alfa. La mediana del peso fue menor a 1500 g.

Concluyeron que no existen diferencias significativas en la eficacia de los tres grupos comparados, señalando que la diferencia relativa de mortalidad de los distintos grupos se asocia con la diversidad de protocolos terapéuticos, que variaban en cada unidad neonatal estudiada ⁽⁵⁾.

También, en 2013, Mendoza A et al., materializó los resultados de una cohorte retrospectiva de 93 neonatos de más de 24 semanas y con un peso mayor a 500 g, con enfermedad de membrana hialina. Los autores señalan finalmente que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de surfactante natural, en relación a oxigenoterapia, tiempo de soporte ventilatorio, complicaciones y mortalidad asociada ⁽⁶⁾.

Por el contrario, Ramanathan et al., en ese mismo año, publicaron un estudio retrospectivo y multivariable, examinó 14 173 prematuros tratados con poractant alfa, bovactant y beractant. La mortalidad global fue menor en aquellos tratados con poractant alfa (3.61%) en comparación con beractant (4.58%) y bovactant (5.95%). Los resultados señalan que el uso de bovactant se asocia con alto riesgo de mortalidad, incluso después de ajustar variables como peso, edad gestacional y las características de los centros hospitalarios ⁽⁷⁾.

En 2012, Gutiérrez-Pereira S et al. realizaron un estudio observacional y descriptivo, revisando los casos de 79 prematuros con enfermedad de membrana hialina, a los cuales se les administró tres tipos de surfactantes naturales de origen animal. El estudio concluyó que los surfactantes de origen bovino son más eficaces y eficientes, además de relacionarse con menos complicaciones y mortalidad, sobresaliendo entre ellos el beractant ⁽⁸⁾.

Reyna-Ríos E et al., en 2011, ejecutaron una investigación transversal, observacional, retrospectiva y analítica que incluyó como población de estudio prematuros extremos y de muy bajo peso al nacer, divididos en dos grupos homogéneos a los cuales se les administró dos tipos de surfactante natural. La investigación determinó que poractant alfa disminuye el tiempo de ventilación mecánica y oxigenoterapia, además de las complicaciones asociadas como displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro ⁽⁹⁾.

De igual forma, en 2011, Singh et al. presentaron los resultados de un metanálisis que abarcaba los estudios controlados aleatorios completados en relación al tema. Compararon los tensioactivos de origen animal y concluyó que la mortalidad y la necesidad de volver a dosificar fue menor en los prematuros que recibieron poractant alfa en comparación con prematuros tratados con beractant ⁽¹⁰⁾.

En 2010, Fujii et al. compararon 52 lactantes menores de 30 semanas de con enfermedad de membrana hialina, tratados con poractant alfa vs. beractant y encontró que la función pulmonar durante las primeras 72 horas de vida fue mejor en el poractant alfa; además de una menor incidencia de persistencia de conducto arterioso ⁽¹³⁾.

Sánchez Mendiola M, en 2005, diseñó un estudio de tipo prospectivo, controlado, aleatorizado, abierto, contó con 44 pretérmino extremos con enfermedad de membrana hialina divididos en dos grupos, a quienes se les administró dos tipos de surfactante de origen animal. No existieron diferencias significativas en razón de complicaciones, así como en mortalidad ⁽¹¹⁾.

Malloy et al., en 2005, compararon 58 prematuros con enfermedad de membrana hialina que fueron tratados con poractant alfa vs beractant. La menor necesidad de oxígeno, menos complicaciones y mortalidad menor se vio en el grupo que recibió poractant alfa ⁽¹²⁾.

2.2 Bases teóricas

Enfermedad de membrana hialina

Es una patología respiratoria aguda presente casi de forma exclusiva en neonatos pretérmino y que perjudica aproximadamente al 60% de los niños menores de 1500 g ⁽¹⁴⁾.

Etiológicamente, se produce un déficit transitorio de surfactante por disminución de la síntesis, alteraciones cualitativas o aumento de su inactivación. El bloqueo de la función tensioactiva conduce a colapso alveolar, con disminución de la capacidad residual funcional, alterando la relación ventilación/perfusión, por aparición de atelectasias. El pulmón se torna rígido y con tendencia al colapso, aumentando de forma compensatoria el esfuerzo y trabajo respiratorio. Este proceso no es sostenible, debido a la limitada energía diafragmática de los prematuros, afectando a la pared torácica que tiende a la deformación, dificultando aún más la ventilación e intercambio gaseoso. El paso fisiopatológico final es la acidosis mixta, que eleva de forma refleja la resistencia vascular pulmonar, favoreciendo la aparición de shunts o cortocircuitos de derecha izquierda a través del conducto arterioso y foramen oval, empeorando la hipoxemia.

Se producen micro atelectasias en ambos pulmones, estasis vascular, edema intersticial y lesión del epitelio respiratorio, predominantemente en los bronquiolos terminales. El edema alveolar rico en proteínas séricas, inactiva el surfactante y requiere presiones superiores a 25 cm de agua para ventilar los alveolos colapsados. Por otro lado, la isquemia pulmonar lleva a un incremento de la permeabilidad capilar, produciéndose extravasación de plasma al intersticio. El plasminógeno se convierte en plasmina (fibrina) en el intersticio, y es la responsable de dar la característica de membrana en los cortes histológicos pulmonares.

A nivel nacional no se cuenta con estadística asociada a la patología en particular, pero, por ejemplo, la mortalidad atribuible a la enfermedad de membrana hialina en Estados Unidos y Chile corresponde al a 50% a 85% de los prematuros respectivamente, cifra que disminuye en 16% cuando se utiliza Surfactante como terapia de reemplazo ⁽¹⁴⁻²⁰⁾.

Terapia con surfactante exógeno

Von Neergard, en Suiza en 1929, realizó estudios acerca de atelectasias en recién nacidos, promoviendo la idea de que eran causadas por fuerzas de retracción ejercidas por la tensión superficial. En 1960, Clements señaló que las células del epitelio respiratorio producían sustancia surfactante, las cuales posteriormente serían reconocidas como neumocitos II. En el decenio de 1970, Gluck identificó por primera vez la proteína de surfactante, iniciando la era moderna del uso de surfactante en 1980, cuando Fujiwara empleó un extracto de pulmones bovinos, siendo éste el primer surfactante exógeno aprobado para uso en neonatos humanos., inicialmente en Japón y Norteamérica en 1990 ⁽¹⁷⁾.

Composición y metabolismo

Producido en los neumocitos II, es acoplado y almacenado en los cuerpos lamelares, posteriormente mediante exocitosis pasan a formar parte de la mielina tubular, permitiendo que los grupos acil –grasos hidrofóbicos de los fosfolípidos se extiendan hacia arriba y, las cabezas polares hidrofílicas lo hagan hacia el agua. Los fosfolípidos pueden reingresar por endocitosis y formar cuerpos multivesiculares, que son reciclados por la incorporación rápida a los cuerpos lamelares o degradados en los lisosomas ⁽²⁵⁾.

Contiene un 80% fosfolípidos, 8% lípidos neutrales y 12% proteínas. El principal fosfolípido es dipalmitoil fosfatidilcolina, que necesita de proteínas de surfactante y otros lípidos para facilitar su adsorción en la interfase aire-líquido. Las proteínas de surfactante son cuatro: SP-A, SP-B, SP-C y SP-D.

SP-A y SP-D, son hidrofílicas y SP-B y SP-C son hidrofóbicas. SP-A y SP-D participan en la defensa contra patógenos inhalados y SP-A además tiene una actuación reguladora en la formación de la monocapa que reduce la tensión superficial.

SP-B favorece la adherencia entre los fosfolípidos e induce la inserción de ellos dentro de la monocapa. SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos e incrementa la resistencia del surfactante a la inhibición por proteínas séricas y líquido pulmonar ⁽²⁵⁾.

Tipos de surfactante exógenos

Naturales

Se obtienen de tejidos pulmonares de vacas o cerdos. beractant contiene fosfolípidos extraídos de pulmón bovino, asociado a dipalmitoil fosfatidilcolina, tripalmitoilglicerol y ácido palmítico; en tanto que calfactant y alveofact, provienen de pulmones tratados con cloroformo-metanol. Poractant alfa proviene de tejido pulmonar de cerdos. Todos los surfactantes de origen natural contienen SP- B y SP-C, sin embargo, beractant y curosurf tienen menos de 10% de la SP- B. Ninguno de estos productos contiene SP-A ⁽¹⁷⁾.

Sintéticos

Contienen una mezcla de fosfolípidos tensoactivos. Colfosceril palmitato (Exosurf) contiene 85% de dipalmitoil fosfatidilcolina, 9% de hexadecanol y 6% de tiloxapol. ALEC (Pneumactant) tiene una mezcla de 7:3 de dipalmitoil fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol. El principal agente tensoactivo en los surfactantes artificiales es dipalmitoil fosfatidilcolina. Los otros componentes facilitan la adsorción de superficie. Actualmente se encuentran en curso estudios clínicos con dos nuevos surfactantes artificiales, surfaxin y venticute ⁽²⁵⁾.

Tabla 1. Composición y dosificación de surfactantes naturales de origen animal

Surfactante/ Nominal	Fosfolípido Principal	Proteínas	Concentración Fosfolípidos	Dosis Sugerida	Dosis Fosfolípido
Beractant		SP-B(<0.1%) SP-C(1%)	25 mg/ml	4 ml/kg	100 mg/kg
Calcaftant	Dipalmitoil fosfatidilcolina;	SP-B(0.7%) SP-C(1%)	35 mg/ml	3 ml/kg	105 mg/kg
Poractant	Fosfatidilglicerol	SP-B(0.6%) SP-C(1%)	80 mg/ml	2.5 ml/kg	200 mg/kg ²⁶

Modificado de: Polin R. et al. Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress. Pediatrics 2014;133:156–163

Diversos estudios han dejado zanjada la ventaja en relación a menor mortalidad, complicaciones y necesidad de redosificar, de los surfactantes naturales. Existe una marcada disminución de la mortalidad y neumotórax en neonatos tratados con

surfactantes naturales. Todos los surfactantes disponibles comercialmente derivados de animales son efectivos como profilaxis y tratamiento de la membrana hialina. Es cierto también que no hay claridad sobre si existen diferencias significativas en desenlaces clínicos entre ellos. Por lo general, las diferentes bibliografías señalan que no existen diferencias clínicas entre los preparados de surfactante de origen animal, de otro modo, también existen investigaciones que señalan que el uso de poractant alfa en neonatos pretérmino condiciona un mejor índice de perfusión alveolo capilar, menores presiones inspiratorias en la vía aérea, sobre todo durante las primeras 24 horas de administración ^(15, 27,28).

Modalidades de administración ⁽¹⁷⁾

Profiláctico. Administrado a prematuros de alto riesgo en los primeros 15 a 30 minutos de vida, posterior a las maniobras de reanimación.

De rescate. Se administra dentro de las 12 primeras horas de vida, una vez establecida la clínica de membrana hialina. Puede ser rescate temprano en las primeras 2 horas de vida y, tardío si se hace después de éste tiempo.

Las indicaciones a considerar en los recién nacidos con dificultad respiratoria son las siguientes:

Peso al nacer menor de 1200 g o con evidencia clínica de inmadurez pulmonar.

Neonatos prematuros en ventilación mecánica con más de FiO₂ de 40%.

Neonatos prematuros con ventilación mecánica con presión de vía aérea mayor de 7 cm de agua.

Redosificación. El requerimiento de ventilación mecánica con presiones medias mayores a 7-8cmde agua y FiO₂ mayor a 30-40% se ha utilizado como parámetro para redosificar. Pueden llegar a administrarse hasta cuatro dosis totales según evolución clínicas y los parámetros ventilatorios, pero con un intervalo entre 6 y 12 horas, teniendo en cuenta la vida media del surfactante

Dosis y vías de administración

El procedimiento ideal para suministrar el surfactante consiste en la administración en dos fracciones, sin desconectar al bebé del ventilador a través de una sonda colocada por una válvula de succión traqueal, en posición supina, con la cabeza y cuerpo inclinadas hacia cada lado 45 grados, y retirando la sonda al terminar cada fracción. Al finalizar la primera mitad, debe retirarse la sonda, permitir que reciba ventilación mecánica durante 20 a 30 segundos, y colocar la cabeza en posición neutra. Luego, se repite el mismo procedimiento en el lado contrario para administrar la segunda mitad de la dosis. La ventilación durante el procedimiento debe mantenerse con las presiones pretratamiento, FiO₂ 100%, y con una frecuencia respiratoria de mínimo 60 por minuto, para facilitar la dispersión del surfactante hacia la vía aérea periférica y disminuir los episodios de hipoxemia y/o bradicardia. No es necesario, entonces, desconectar al bebé del ventilador. El número de sonda y tubo endotraqueal deben coincidir.

La duración promedio del procedimiento es de tres minutos. Si en cualquier momento se presenta desaturación y/o bradicardia, debe suspenderse la aplicación, retirar la sonda y colocar la cabeza en posición neutra. Cuando se recuperen los parámetros vitales, debe reiniciarse el procedimiento según lo indicado. La supervisión clínica del paciente debe ser estricta, incluso después de la instilación del surfactante, cuando hay un cambio abrupto de la distensibilidad pulmonar, y es necesario ajustar los parámetros ventilatorios, para evitar volutrauma y neumotórax. El cambio radiológico es inmediato, con mejoría en los volúmenes pulmonares reflejo del aumento de la distensibilidad pulmonar ⁽¹⁵⁾.

Efectos adversos

Se describen: hemorragia pulmonar, bradicardia, vasoconstricción periférica y central, hipoxemia, hipercapnia, apnea y obstrucción del tubo endotraqueal.

2.3 Definición de términos básicos

Apnea: Episodio de ausencia de flujo respiratorio de duración superior a 20 segundos, independientemente de la repercusión clínica que presente, y también

aquellos episodios de menor duración que se acompañan de repercusión cardiocirculatoria ⁽²⁹⁾.

Atelectasia: Colapso de una región pulmonar periférica, segmentaria o lobar o el colapso masivo de uno o ambos pulmones ⁽³⁰⁾.

Cuerpos lamelares: Estructura de mielina tubular intracelular cuyo contenido en fosfolípidos cambia con la maduración del pulmón fetal. Consisten casi enteramente de fosfolípidos y representan la forma de almacenamiento del surfactante pulmonar ⁽¹⁷⁾.

Conducto arterioso: Estructura vascular fetal que conecta la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar principal cerca del origen de la rama pulmonar izquierda. Se cierra espontáneamente después del nacimiento ⁽²⁵⁾.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

Poractant alfa sería el surfactante de origen animal más eficaz en el tratamiento de enfermedad de membrana hialina en prematuros del Hospital Arzobispo Loayza.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores	Medio de verificación
Eficacia de beractant	Efecto beneficioso de beractant en enfermedad de membrana hialina.	Cuantitativa	Numero dosis	ordinal	Numero de dosis	1 >1	Ficha de recolección de datos
			Días	De razón	Estancia hospitalaria	Total días	
			Días	De razón	Tiempo de ventilación mecánica	Total días	
			Días	De razón	Tiempo de oxigenoterapia	Total días	
			Tasa complicaciones	Nominal	Morbilidad	Complicaciones	
			Tasa mortalidad	De razón	Mortalidad	Fallecido	
Eficacia de poractant alfa	Efecto beneficioso de poractant alfa en enfermedad de membrana hialina.	Cuantitativa	Numero dosis	ordinal	Numero de dosis	1 >1	Ficha de recolección de datos
			Días	De razón	Estancia hospitalaria	Total días	
			Días	De razón	Tiempo de ventilación mecánica	Total días	
			Días	De razón	Tiempo de oxigenoterapia	Total días	
			Tasa complicaciones	Nominal	Morbilidad	Complicaciones	
			Tasa mortalidad	De razón	Mortalidad	Fallecido	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Estudio observacional – analítico, retrospectivo, de cohorte histórica comparativa.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Neonatos prematuros con Enfermedad de membrana hialina.

Población de estudio

Neonatos pretérmino con membrana hialina de la Unidad de Intensivos Neonatales del Hospital Arzobispo Loayza que recibieron surfactante pulmonar, durante el período enero 2015 – diciembre 2017.

Se conformarán dos grupos:

Grupo A: Población de estudio tratada con bertactant.

Grupo B: Población de estudio tratada con poractant alfa.

Tamaño de la muestra

El hospital Arzobispo Loayza tiene aproximadamente 4000 nacimientos al año, de los cuales el 6% son neonatos prematuros que padecen enfermedad de membrana hialina.

Según la aplicación Epi Info versión 1.4.3, el tamaño poblacional es de 480 neonatos prematuros con enfermedad de membrana hialina que recibieron surfactante exógeno, de los cuales se muestreará 108 historias clínicas con una frecuencia esperada del 90% y un nivel de confianza del 95%.

Muestreo

La muestra está conformada por recién nacidos pretérmino con membrana hialina de la Unidad de Intensivos Neonatales del Hospital Arzobispo Loayza que recibieron surfactante exógeno durante el periodo de estudio. El muestreo

propuesto es de tipo aleatorizado, no probabilístico.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Prematuros con membrana hialina, que ingresen a intensivos neonatales del Hospital Arzobispo Loayza y que hayan recibido alguno de los dos tipos de surfactante pulmonar en estudio.

Criterios de exclusión

- Malformaciones congénitas.
- Fallecidos el mismo día de iniciado el tratamiento con surfactante pulmonar.
- Otras causas de distrés respiratorio: asfixia, neumonía neonatal, síndrome de aspiración meconial, hemorragia pulmonar.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Inicialmente, se acudirá a la unidad de estadística del Hospital Arzobispo Loayza, para identificar el número de las historias clínicas de los pacientes que ingresaron con enfermedad de membrana hialina a la Unidad de Cuidado intensivo Neonatal y que recibieron alguno de los dos surfactantes exógenos en estudio, durante el periodo de estudio.

Se aplicará un formato de recolección de datos (anexo 1) que contiene las variables a evaluar, verificando en las historias clínicas de los pacientes identificados con enfermedad de membrana hialina.

Posteriormente se realizará el análisis de información obtenida, para cada tipo de surfactante por separado.

Instrumentos de recolección y medición de variables

Se utilizará una ficha de recolección de datos auto administrado (anexo 1) que responde al objetivo de la investigación y contiene todos los indicadores de acuerdo

a las categorías y valores de la operacionalización de las variables. El proceso de recolección de datos iniciará una vez se tenga la autorización del hospital para la revisión de historias clínicas de archivo, con una duración aproximada de dos meses. La recopilación de información estará a cargo del investigador.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Para describir las variables categóricas emplearemos frecuencias absolutas y relativas; para las cuantitativas, el promedio y su desviación estándar o, la mediana y rango intercuartilíco, de acuerdo a su distribución.

Para hallar la significancia estadística de las variables nominales se utilizará chi cuadrado o Prueba exacta de Fisher y para las cuantitativas se utilizará ANOVA o Kruskal-Wallis. El análisis estadístico se desarrollará en la aplicación estadística Epi Info en su versión 1.4.3.

4.5 Aspectos éticos

El presente estudio de tipo descriptivo y retrospectivo se considera éticamente de bajo riesgo por no representar riesgo sobre el grupo de estudio.

Los datos se obtendrán conservando el principio de confidencialidad de la información encontrada, la cual es solo para fines de la investigación.

Los padres y/o responsable(s) legal(es) del neonato pretérmino incluido en la investigación deberán ser informados y posteriormente rubricar el consentimiento de autorización de ser incluidos en el estudio y la utilización de datos con fines de investigación.

CRONOGRAMA

PASOS	2019								
	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SETIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
Presentación proyecto de Investigación	X								
Investigación bibliográfica		X							
Solicitud de historias clínicas		X	X						
Recolección de información de historias clínicas			X						
Procedimiento				X					
Registro de información en ficha					X				
Análisis de la información					X	X			
Revisión de resultados							X		
Elaboración de Informe final								X	
Presentación de Trabajo de investigación									X

PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

Concepto	Monto estimado (soles)
METODOLOGÍA	700
REDACCIÓN	300
SOPORTE ESTADÍSTICO	500
PAPELERÍA	30
UTILERÍA	260
SERVICIOS	810
TRANSPORTE	400
IMPRESIONES	60
SOPORTE TÉCNICO	120
TOTAL	3250

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Instituto Nacional de estadística e informática. Encuesta demográfica y de salud familiar Nacional y Departamental. Lima, Perú. Editorial del Instituto nacional de estadística e informática. [Internet] 2015. Extraído el 18 de marzo de 2019. Disponible en:
https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1211/pdf/Libro.pdf
2. Mussavi M et al. Comparison of the Efficacy of Three Natural Surfactants (Curosurf, Survanta, and Alveofact) in the Treatment of Respiratory Distress Syndrome Among Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Iran J Pediatr.* 26(5). [Internet] 2016. Extraído el 21 de mayo de 2019. Disponible en:
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297380/pdf/ijp-26-05-5743.pdf
3. Terek D et al. Effects of Two Different Exogenous Surfactant Preparations on Serial Peripheral Perfusion Index and Tissue Carbon Monoxide Measurements in Preterm Infants with Severe Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics and Neonatology Pediatr Neonatol.* 56(4). [Internet] 2015. Extraído el 18 de marzo de 2019. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187595721400196X>
4. Mostafa M, Yasrebi.S. Comparing the Efficacy of two Natural Surfactants, Curosurf and Alveofact, in Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences.* 2(4): 245–248. [Internet] 2014. Extraído el 18 de marzo de 2019. Disponible en:
www.ijwhr.net/similar.php?id=135
5. Trembath A Et al. Comparative Effectiveness of Three Surfactant Preparations in Premature Infants. *J Pediatr.* 163(4): 955– 960. [internet] 2013. Extraído el 21 de mayo de 2019. Disponible en:
www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3779477/pdf/nihms475049.pdf
6. Mendoza A et al. Eficacia de tres tipos de surfactante exógeno en

prematuros con enfermedad de membrana hialina. Rev. Chil Pediatr. 84 (6): 616-627. [Internet]. 2013. Extraído el 18 de marzo de 2019. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v84n6/art04.pdf>

7. Ramanathan R, Bhatia JJ, Sekar K, Ernst FR. Mortality in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with poractant alfa, calfactant or beractant: a retrospective study. J Perinatol. 33: 119-125. [Internet] 2013. Extraído el 21 de mayo de 2019. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3558698/pdf/jp2011125a.pdf

8. Gutiérrez-Pereira S et al. Eficacia y eficiencia de los surfactantes pulmonares en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria en la unidad de cuidado intensivo neonatal de la fundación cardiovascular de Colombia, enero de 2009- abril de 2011. Rev Geren Polit Salud. 11(22): 67-75. [Internet] 2012. Extraído el 18 de marzo de 2019. Disponible en: revistas.javeriana.edu.co/index.php/gerepolsal/article/view/3290/2500

9. Reyna-Ríos E. et al. Comparación de dos surfactantes naturales en el tratamiento profiláctico del síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido prematuro. Perinatol Reprod Hum. 25 (4): 219-223. [Internet] 2011. Extraído el 18 de marzo de 2019. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2011/ip114e.pdf>

10. Singh N, Hawley KL, Viswanathan K. Comparing efficacy of porcine derived surfactants versus bovine derived surfactants in preterm newborns with Respiratory Distress Syndrome: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics 128: 1588–1595. [Internet] 2011. Extraído el 18 de marzo de 2019. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/128/6/D1>

11. Sánchez Mendiola M et al. Estudio controlado del tratamiento de la enfermedad de membrana hialina del recién nacido pretérmino con surfactante pulmonar exógeno (porcino vs. Bovino). Gac Méd Méx. 141(4): 267-271. [Internet] 2005. Extraído el 20 de marzo de 2019. Disponible en: www.scielo.org.mx/pdf/gmm/v141n4/v141n4a3.pdf

12. Malloy CA; Nicoski P, Muraskas JK. A randomized trial comparing beractant and poractant treatment in neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Pediatr.* 94: 779-784. [Internet] 2005. Extraído el 20 de marzo de 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/08035250510028740>
13. Fujii AM; Patel SM; Allen R et al. poractant alfa and beractant treatment of very premature infants with respiratory distress syndrome. *J Perinatol.* 30: 665-670. [Internet] 2010. Extraído el 21 de mayo de 2019. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20336076
14. Kushal Y. Síndrome de Dificultad Respiratoria. En: Cloherty J., Eichenwald E. et al. *Manual de Neonatología.* 7ma Edición. España: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.p.406-416.
15. Piñeros-Baños JG; Correa M et al. Dificultad Respiratoria Neonatal por Déficit de Surfactante. En: Ucrós Rodríguez, Mejía Gaviria. *Guías de pediatría práctica basadas en la evidencia.* 2da Edición. Colombia: Editorial Médica Panamericana; 2010.p.55-67.
16. Pickerd N et al. Pathophysiology of respiratory distress syndrome. *Symposium Neonatology. Pediatrics and Child Health;* 19(4):153-157. [Internet] 2008. Extraído el 21 de mayo de 2019. Disponible en: www.walesdeanery.org/sites/default/files/Pathophysiology%20of%20RDS.pdf
17. Jiménez J. Desarrollo científico del surfactante pulmonar. *Rev Mex Pediatr.* 76(6): 265-270. [Internet] 2009. Extraído el 21 de mayo de 2019. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2009/sp096f.pdf
18. López de Heredia J. Síndrome de dificultad respiratoria. *Protocolos Diagnóstico terapéuticos de la AEP: Neonatología.* 2:305-309.[Internet] 2008. Extraído el 21 de mayo de 2019. Disponible en: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/31.pdf

19. Subsecretaría de Salud Pública. Guías Clínicas AUGE: Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido. Santiago, Chile. Editorial del Ministerio de salud. [Internet] 2011. Extraído el 21 de marzo de 2019. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/7222754637f78646e04001011f014e64.pdf>

20. Secretaría de Salud. Tratamiento con surfactante en el síndrome de dificultad respiratoria aguda en el neonato pretérmino. México. Editorial de la secretaría de salud. [Internet] 2013. Extraído el 21 de marzo de 2019. Disponible en:
www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/137_GPC_SINDROME_DIF_RESP/IMSS_137_08_EyR_SINDROME_DIF_RESP.pdf

21. J Figueras-Aloy et al. Neonatal care of newborns of mothers affected with diseases with neonatal Repercussion. Recommendations and guidelines of perinatal medicine EGS. 374-380. [internet] 2007. Extraído el 21 de marzo de 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489958>

22. Fehlmann E. et al. Impacto del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento: estudio multicéntrico sudamericano. Arch Argent Pediatr.108(5):393-400. [internet] 2010. Extraído el 21 de mayo de 2019. Disponible en:
www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2010/v108n5a04.pdf

23. González A et al. Síndrome de distrés respiratorio neonatal o enfermedad de membrana hialina. Bol Pediatr. 46(1) 160-165. [Internet] 2006. Extraído el 21 de marzo de 2019. Disponible en:
https://www.sccalp.org/boletin/46_supl1/BolPediatr2006_46_supl1_160-165.pdf

24. Sabogal C, Talmaciu I. Displasia broncopulmonar. Rev Perú Pediatr. 61(3): 176-187. [Internet] 2006. Extraído el 21 de marzo de 2019. Disponible en:
<http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/rpp/v61n3/pdf/a07v61n3.pdf>

25. Sánchez Ramírez C. Surfactante pulmonar. Rev Ped Elec.1(1): 1-6.

[internet] 2004. Extraído el 21 de mayo de 2019. Disponible en: https://www.revistapediatria.cl/volumenes/2004/vol1num1/pdf/surfactante_pulmonar.pdf

26. Boix H et al. Dosificación de surfactante: del dicho al hecho. *An Pediatr.* 85(1):55-57. [internet] 2016. Extraído el 21 de mayo de 2019. Disponible en: www.analesdepediatria.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S1695403316000394

27. Polin R et al. Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates with Respiratory Distress. *Pediatrics* 133:156–163. [Internet] 2014. Extraído el 21 de marzo de 2019. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/b985/4d9635300a7a7d1c62fc928e1ea77eafce01.pdf>

28. Grenville F et al. The choice of surfactant for treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants: A review of the evidence. *Infant.* 1(1): 8-12. [Internet] 2005. Extraído el 21 de marzo de 2019. Disponible en: http://www.infantjournal.co.uk/pdf/inf_001_cst.pdf

29. Pérez J. Apnea en el periodo neonatal. *Protocolos Diagnóstico terapéuticos de la AEP: Neonatología.* 2: 310-315. [internet] 2008. Extraído el 21 de mayo de 2019. Disponible en <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/32.pdf>

30. Galván C. Atelectasia. Bronquiectasias. *Unidad de Neumología Pediátrica. de la AEP.* 2:103-113. [Internet] 2017. Extraído el 21 de marzo de 2019. Disponible en https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07_atelectasia_lobulo_medio_0.pdf

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Poractant alfa versus beractant en prematuros con enfermedad de membrana hialina Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2015-2017	¿Cuál es la eficacia de los surfactantes: poractant alfa y bertactant en el tratamiento de membrana hialina en prematuros de la unidad de intensivos neonatales del Hospital Arzobispo Loayza?	<p>Objetivo general</p> <p>Comparar la eficacia de los surfactantes: poractant alfa versus beractant en el tratamiento de membrana hialina en prematuros de la unidad de intensivos neonatales del Hospital Arzobispo Loayza 2015-2017</p>	Poractant alfa sería el surfactante de origen animal más eficaz en el tratamiento de enfermedad de membrana hialina en prematuros del Hospital Arzobispo Loayza.	Observacional Analítico Retrospectivo De cohorte histórica comparativa.	<p>Población de estudio Prematuros con membrana hialina de la unidad de intensivos neonatales del Hospital Arzobispo Loayza que recibieron surfactante pulmonar exógeno en el periodo 2015-2017</p> <p>Grupo A: Población de estudio tratada con bertactant.</p> <p>Grupo B: Población de estudio tratada con poractant alfa.</p> <p>Procesamiento y análisis de datos Variables categóricas: frecuencias absolutas y relativas. Variables cuantitativas: promedio y desviación estándar o la mediana y rango intercuartil. Significancia estadística: χ^2 o Exacto de Fisher Las determinaciones de los efectos se calcularán mediante el Riesgo Relativo (RR) con intervalo de confianza de 95%. Análisis estadístico: Epi Info versión 1.4.3.</p>	Ficha de recolección de datos
		<p>Objetivos específicos</p> <p>Establecer la eficacia de poractant alfa en el tratamiento de enfermedad de membrana hialina.</p> <p>Estimar la eficacia de bertactant en el tratamiento de enfermedad de membrana hialina.</p>				

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS A IDENTIFICAR	PACIENTE N.º	PACIENTE N.º	PACIENTE N.º	PACIENTE N.º	PACIENTE N.º
Nº Historia Clínica					
Fecha de Ingreso					
Fecha de Egreso					
Total días en UCIN					
Tipo de surfactante suministrado					
Beractant					
Poractant alfa					
Número de dosis requeridas					
Morbilidad					
Neumotórax					
Displasia Broncopulmonar					
Hemorragia intraventricular					
Retinopatía					
Persistencia conducto arterioso					
Soporte ventilatorio y oxigenatorio					
Total días de Ventilación Mecánica					
Total días de xigenoterapia					
Condición de egreso					
Alta médica					
Fallecido					

3. Consentimiento informado

Establecimiento: Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Servicio: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Fecha: _____ Hora: _____

Yo _____ con DNI N° _____
padre del menor _____ con
Historia Clínica N° _____, declaro haber sido informado(a) de las
actividades de investigación que se realizarán durante la estancia y atención de
mi menor hijo en éste establecimiento de salud, y resueltas todas mis inquietudes
y preguntas al respecto, consciente de mis derechos y en forma voluntaria ;
SI() NO() doy mi consentimiento para que el Médico Cirujano Marco Erasmo
Rojas Barrera, con DNI N° 44626611 y CMP 064270, pueda utilizar los datos
obtenidos durante la hospitalización de mi menor hijo, para la realización de su
estudio de investigación.

Firma y Huella digital

Nombre y Apellidos del padre de paciente

DNI:

Firma y Huella digital

Marco E. Rojas Barrera

DNI: 44626611