

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**

**Efectividad de la terapia con surfactante mínimamente invasiva (MIST)
comparada con INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar) en la disminución
del uso de ventilación mecánica en recién nacidos pretérmino**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

Vásquez Alcántara, José Fernando

Asesor:

Albuquerque Fernández, Pablo Antonio

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2265>

TRUJILLO – PERÚ

2024

Efectividad de la terapia con surfactante mínimamente invasiva (MIST) comparada con INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar) en la disminución del uso de ventilación mecánica en recién nacidos pretérmino

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	5%
2	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	4%
3	www.riuc.bc.uc.edu.ve Fuente de Internet	3%
4	catalogoinsp.mx Fuente de Internet	1%
5	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante	1%
6	www.analesdepediatria.org Fuente de Internet	1%
7	Rojas Reyes, María Ximena. "Manejo respiratorio del recién nacido prematuro y otros factores asociados con la displasia broncopulmonar : una evaluación desde la evidencia existente y la situación actual en algunas unidades de cuidado intensivo neonatal de Colombia /", Bellaterra : Universitat Autònoma de Barcelona,, 2013 Fuente de Internet	1%
8	repositorio.ucv.edu.pe Fuente de Internet	1%

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

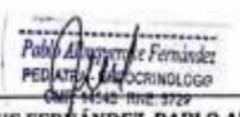
Excluir coincidencias < 1%

Declaración de originalidad

Yo, Albuquerque Fernández Pablo Antonio, docente del Programa de Estudio Segunda Especialidad de Medicina, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor del proyecto de investigación titulado "Efectividad de la terapia con surfactante mínimamente invasiva (MIST) comparada con INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar) en la disminución del uso de ventilación mecánica en recién nacidos pretérmino", autor Vásquez Alcántara José Fernando, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 16%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 01 de Marzo del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte y el proyecto de investigación, "Efectividad de la terapia con surfactante mínimamente invasiva (MIST) comparada con INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar) en la disminución del uso de ventilación mecánica en recién nacidos pretérmino", 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, 01 de Marzo del 2024



ALBUQUERQUE FERNÁNDEZ, PABLO ANTONIO

DNI: 17888873

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2265>



VASQUEZ ALCANTARA JOSE FERNANDO

DNI: 47709340

DNI: 47709340

I. DATOS GENERALES

1. TÍTULO Y NOMBRE DEL PROYECTO:

Efectividad de la terapia con surfactante mínimamente invasiva (MIST) comparada con INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar) en la disminución del uso de ventilación mecánica en recién nacidos pretérmino.

2. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Biomedicina molecular y salud comunitaria.

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN:

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

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítica.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO:

Unidad de Segunda Especialidad – Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR:

5.1. Autor: José Fernando Vásquez Alcántara.

5.2. Asesor: Pablo Antonio Albuquerque Fernández.

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

Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón.

7. DURACIÓN:

7.1. Fecha de Inicio: 1° de Noviembre del 2023.

7.2. Fecha de Término: 30 de abril del 2024.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Introducción: El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es una causa común de hospitalización y muerte en recién nacidos pretérminos que requieren soporte respiratorio y tratamiento con surfactante, el modo de administración de éste ha evolucionado hacia una técnica menos invasiva en los últimos años.

Objetivo: Determinar si la terapia con surfactante mínimamente invasiva (MIST) es más efectiva que INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar) en la disminución del uso de ventilación mecánica en recién nacidos pretérmino.

Material y Métodos: Estudio de cohorte retrospectiva, de una muestra de 162 recién nacidos pretérmino, con la exclusión de aquellas de neonatos con malformaciones congénitas, con intubación inmediata al nacer, de peso > 2500 g y con datos incompletos. En forma aleatoria se seleccionarán y asignarán 81 historias clínicas para cada grupo (Grupo A: MIST, Grupo B: INSURE). Para el análisis estadístico se utilizará la prueba de T de Student y la prueba X^2 con una significancia $p < 0,05$. Se tendrá en cuenta la declaración de Helsinki y los 4 principios biomédicos: Beneficencia, no mal eficiencia, justicia y autonomía.

Palabras Clave: recién nacidos pretérmino, síndrome de dificultad respiratoria, ventilación mecánica, MIST, INSURE.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con el desarrollo de la medicina neonatal y los cuidados intensivos, los conceptos y métodos de manejo de los problemas respiratorios en los recién nacidos (RN) han evolucionado continuamente, mejorando la supervivencia. ¹ El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es una etiología de insuficiencia respiratoria en recién nacidos pretérmino (RNPT) debido al desarrollo pulmonar inmaduro y deficiencia de surfactante. ^{1,2} El

déficit de surfactante está relacionado con el SDR en la RNPT, por lo que su tratamiento mejora el intercambio gaseoso pulmonar, minimiza la ventilación mecánica y disminuye el riesgo de DBP.^{2,3}

El 75% de los RN < 27 ss. de edad gestacional necesitan ventilación mecánica (VM) inicial para sobrevivir, debido al desarrollo pulmonar y el impulso respiratorio inmaduro.² Aspectos importantes como la terapia con surfactante exógeno, el uso de ventilación no invasiva y diferentes modos de ventilación para evitar la intubación, la lesión pulmonar inducida por la ventilación y las comorbilidades han llevado a un mayor interés en el SDR, así también a aspectos relacionados con la morbilidad.²⁻⁵

El soporte respiratorio no invasivo es actualmente la estrategia aceptada de atención neonatal y su filosofía básica es maximizar el área alveolar disponible para el intercambio de gases minimizando el atelectrauma.⁶⁻⁸ Inherentes a esta estrategia son el inicio temprano de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) y el uso apropiado y óptimo de surfactante para prevenir la necesidad de intubación y ventilación prolongada, evitando así las agresiones adicionales de barotraumas y volutraumas.⁹⁻¹¹ El surfactante necesita llegar a las vías respiratorias distales para ser efectivo, lo que significa que resulta necesaria la intubación para su administración con la consiguiente ventilación mecánica durante un período variable.¹⁰

La estrategia INSURE (INtubate, SURfactant, Extubate) se desarrolló en los países escandinavos y minimizó la duración de la ventilación posterior a la intubación y la administración de surfactante a cuatro a seis minutos y la continuación del RN con soporte no invasivo y esto redujo significativamente la necesidad de ventilación mecánica.¹²⁻¹⁴ Una evolución más hacia evitar la lesión de las vías respiratorias llevó a la introducción de MIST (terapia con surfactante mínimamente invasivo) y esto ha sido asimilado en la práctica clínica por los neonatólogos europeos.¹⁵⁻¹⁸

Aunque INSURE puede reducir las dificultades de la VM, su tasa de éxito es sólo del 30% en RNPT < 32 ss. de edad gestacional, y los que fracasaron requirieron ventilación prolongada o reintubación.¹⁹ Un estudio relacionó el fracaso del INSURE con un peso muy bajo al nacer, una edad gestacional diminuta y un SDR grave.²⁰

El SDR en RNPT es un problema de salud pública y un desafío para la práctica pediátrica,^{2,3} si bien queda claro que los factores que lo ocasionan son múltiples, la prematuridad es un estado especial que conlleva a una mayor frecuencia en su presentación y gravedad³⁻⁷. Por ello el tratamiento oportuno, adecuado y el soporte vital resultan un escenario de manejo que debe tender a ser lo óptimo posible, aunque las alternativas de su manejo no se han evaluado, más aun considerando que las investigaciones a nivel nacional son escasas y de diseños básicos, por eso se propone el presente estudio para determinar si la terapia con surfactante mínimamente invasiva (MIST) es más efectiva que INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar) en la disminución del uso de ventilación mecánica pretérmino.

Problema:

¿Es la terapia con surfactante mínimamente invasiva (MIST) más efectiva que INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar) en la disminución del uso de ventilación mecánica en recién nacidos pretérmino?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Sabzehei et al⁴ (Irán, 2022), en un ensayo clínico aleatorizado (ECA), compararon los resultados clínicos de MIST y INSURE en 112 RNPT con SDR. RNPT de 28 a 36 de edad gestacional recibieron aleatoriamente 200 mg/kg de surfactante mediante MIST o el método INSURE. Se evidenciaron mejores resultados en el grupo MIST que para el grupo INSURE: tiempo medio de hospitalización más corto ($9,19 \pm 1,72$ días frente a $10,21 \pm 2,15$ días, $p = 0,006$), conducto arterioso persistente menos frecuente (14,3% frente a 30,4%, $p = 0,041$) y desaturación durante

la administración de surfactante menos frecuente (19,6 % frente a 39,3 %, $p = 0,023$). Concluyeron que la terapia de surfactante mediante MIST podría ser un buen reemplazo de INSURE en RNPT con SDR pues su uso redujo el tiempo de hospitalización y el número de efectos secundarios.

Elbaz et al¹² (Israel, 2022), en un estudio retrospectivo, evaluaron los efectos del MIST sobre la seguridad y eficacia en neonatos que requirieron administración de surfactante en comparación con un grupo de control tratado con surfactante a través de un tubo endotraqueal durante la VM. Incluyeron RN de edad gestacional (EG) 23-36 + 6 semanas, con diagnóstico de SDR que requirieron al menos 30% de oxígeno con o sin CPAP. MIST demostró mejores resultados en el requerimiento de oxígeno (RO_2) durante los primeros 3 días de vida ($p = 0,001$), menor media de días de RO_2 ($p = 0,04$) y una modesta reducción en la duración de la ventilación. Concluyeron que el uso de MIST se asoció con una necesidad reducida de oxígeno, VM y surfactante, y un ingreso en la UCIN casi acortada.

Gupta et al¹³ (India, 2022), en un ECA, compararon el MIST versus INSURE en RNPT de 28 a 34 ss con SDR tratados con ventilación con presión positiva no invasiva (VPPNI). No encontraron ninguna diferencia en la necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) en las primeras 72 horas entre MIST e INSURE (riesgo relativo con MIST, 0,62; intervalo de confianza del 95%, 0,22 a 1,32). No se observaron diferencias en términos de ductus arterioso persistente (DAP) hemodinámicamente significativo, hemorragia intraventricular (HIV, > grado 2), displasia broncopulmonar (DBP) y resultado compuesto de DBP/mortalidad. Concluyeron que no hay diferencias entre MIST e INSURE en RNPT con SDR con VPPNI como modo primario de soporte respiratorio.

Wang et al¹¹ (China, 2020), en un estudio de cohortes, evaluaron la viabilidad, eficacia y seguridad del uso de MIST para administrar surfactante a 53 RN de muy bajo peso al nacer (MBPN) con SDR. Incluyeron RN de EG < 32 semanas con respiración espontánea, dificultad respiratoria y requerimiento de surfactante (RS) 2 grupos. En el grupo A

(n=29) fueron intubados y recibieron terapia de reemplazo de surfactante mediante tubo endotraqueal, seguido de VM. En el grupo B (n=24) recibieron MIST en la respiración espontánea con CPAP. Encontraron que los RN del grupo MIST tuvieron una tasa menor ($p < 0,05$) de resultado compuesto de muerte o DBP, duración de la VPPNI o VM, tratamiento farmacológico del DAP y la ligadura quirúrgica del DAP. Concluyeron que MIST es factible, seguro y puede reducir el resultado compuesto de muerte o DBP en lactantes con MBPN y SDR con RS.

Gengaimuthu⁸ (Emiratos Árabes Unidos, 2020), analizó prospectivamente RN que recibieron surfactante por MIST en 3 centros neonatales de atención terciaria. Trece RN (EG de 27 a 36 semanas y peso al nacer de 0,95 a 2,81 kg) fueron tratados con MIST en 15 ocasiones. Sólo uno de los 13 RN (7,7%) de esta cohorte necesitó un aumento de soporte con VM y oscilación de alta frecuencia (OAF). Ningún RN tuvo un neurosonograma anormal y tampoco hubo casos de sepsis y enterocolitis necrotizante. Concluyó que MIST se puede dominar y adaptar fácilmente, evidenciando una resolución más rápida de la enfermedad pulmonar por deficiencia de surfactante, reduciendo los días de oxígeno y mejorando la supervivencia.

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

El SDR suele afectar a RNPT es una causa común de hospitalización y muerte, siendo necesaria la administración de surfactante y terapia ventilatoria, constituyendo un creciente problema de salud pública. El tratamiento del SDR en RNPT con CPAP desempeña una importante función en la conservación del surfactante y mantiene el pulmón funcional, sin embargo, es insuficiente en la deficiencia grave de este agente tensoactivo. La administración de surfactante incluía breves periodos de respiración con presión positiva y daño pulmonar.

Los RNPT que requieren reemplazo de surfactante se han tratado con la técnica INSURE, que requiere sedación e intubación traqueal, instilación

del surfactante y extubación. Actualmente existe otra alternativa, la terapia MIST, la cual, al no requerir sedación, minimiza la lesión de las vías respiratorias, evitando la colocación de ventilación con presión positiva en un pulmón inmaduro y la intubación. Por eso, este estudio evaluará si la MIST es más efectiva que la INSURE en disminuir el uso de VM en RNPT, permitiendo evidenciar ventajas adicionales como la disminución del riesgo de lesión pulmonar y el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica.

5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General:

Determinar si la terapia con surfactante mínimamente invasiva (MIST) es más efectiva que INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar) en la disminución del uso de ventilación mecánica en recién nacidos pretérmino en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante el periodo 2021 – 2023.

Objetivos Específicos:

- Estratificar clínicamente a los recién nacidos pretérminos según sexo, edad gestacional, APGAR al minuto y a los 5 minutos, peso y talla al nacer, color del líquido amniótico, número de recién nacidos y uso de corticoides antenatales.
- Reportar los principales antecedentes maternos de los recién nacidos pretérminos.
- Estimar la frecuencia de recién nacidos pretérminos tratados con MIST que requirieron ventilación mecánica.
- Estimar la frecuencia de recién nacidos pretérminos tratados con INSURE que requirieron ventilación mecánica atendidos.
- Comparar las tasas de requerimiento de ventilación mecánica de los grupos de recién nacidos pretérminos tratados con MIST y con INSURE.

- Reportar en los recién nacidos pretérmino los principales desenlaces como días de hospitalización en unidad de cuidados intensivos neonatales, displasia broncopulmonar, ductus arterioso persistente, hemorragia intraventricular, retinopatía de la prematuridad, enterocolitis necrotizante y muerte.
- Comparar los desenlaces en los grupos de recién nacidos pretérminos tratados con MIST y con INSURE.

6. MARCO TEÓRICO

El síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDR) es una causa frecuente de dificultad respiratoria en los RN y suele desarrollarse a las pocas horas del nacimiento.²¹ El SDR afecta sobre todo a los RNPT y rara vez a los RN a término.^{1,2} El SDR es más grave en los recién nacidos pequeños y prematuros.^{1,21}

El SDR, es el trastorno prematuro más frecuente, afecta a 24.000 recién nacidos en EE.UU. y causa una morbilidad considerable en los RNPT tardío e incluso la muerte en los recién nacidos con MBPN.²¹ La mayoría de los factores de riesgo incluyen la prematuridad y el bajo peso al nacer, aunque también son variables la raza blanca, el sexo masculino, el parto prematuro tardío, la diabetes materna, la hipoxia y la isquemia perinatal.²² En un estudio norteamericano de recién nacidos, el 98% de los RN presentaba SDR a las 24 ss, el 5% a las 34 ss. y sólo el <1% a las 37 ss.²³

La producción insuficiente de surfactante o su inactivación en pulmones inmaduros causa el SDR neonatal; la prematuridad afecta a ambos mecanismos, lo que conduce directamente al SDR.^{2,3,21} Los alvéolos normales tienen surfactante pulmonar en el revestimiento interno, pero el líquido pulmonar fetal llena los alvéolos en crecimiento, que no intercambian gases.²⁴ A las 20 semanas de gestación, las células alveolares de tipo 2 producen surfactante.²¹ El surfactante contiene proteínas SP-A, SP-B, SP-C y SP-D. El SP-A y SP-D regulan la inflamación pulmonar.^{21,24}

El complejo lipoproteico tensioactivo reduce la tensión superficial en las vías respiratorias pequeñas y los alvéolos, evitando el colapso alveolar y la entrada de líquido intersticial en el espacio aéreo.²⁵

Las células de tipo 2 reabsorben el complejo tensioactivo secretado del espacio aéreo y reciclan las moléculas de tensioactivo endógeno y exógeno de los alvéolos en cuerpos multivesiculares y cuerpos lamelares para mantener la reserva de tensioactivo.²⁶ Los RNPT contienen menos surfactante y menos acción debido a su composición.²¹

El SDR es la principal causa de morbilidad y muerte en el RNPT, a pesar de las mejoras en la terapia con corticosteroides prenatales, surfactantes y cuidados respiratorios sofisticados del RN.³⁻⁶

La administración de surfactante intratraqueal es el único tratamiento específico para el SDR y es muy eficaz para reducir la mortalidad y la morbilidad, sin embargo, la administración de surfactante requiere intubación endotraqueal y VM.^{27,28} La VM se ha asociado con lesión pulmonar y puede conducir a una enfermedad pulmonar crónica, incluso en RN que solo han sido ventilados por muy poco tiempo.^{4,8,12} La Asociación Americana de Pediatría (AAP) ha recomendado que los NNPT con edad gestacional < 30 semanas que necesitan VM debido a un SDR grave deben recibir surfactante después de la estabilización inicial.^{7,29}

La técnica INSURE consiste en intubación, administración de tensoactivo y luego extubación lo más pronto posible después de aplicación.^{4,10} Sin embargo, la técnica INSURE requiere intubación de la tráquea, ventilación con presión positiva y sedación, y se han asociado varios efectos secundarios negativos con la técnica tales como el daño del pulmón inmaduro, dolor, estrés, complicaciones de las vías respiratorias y dificultad para extubar después del procedimiento.¹¹⁻¹³ A pesar de ello, se ha informado que el método INSURE disminuye la necesidad de VM.¹⁰⁻¹²

La terapia MIST administra surfactante en la tráquea mediante laringoscopia directa, a través de un tubo delgado con la ayuda de unas pinzas de Magill, mientras que el RN es sostenido con CPAP nasal,

después de la instilación del surfactante, el tubo se retira inmediatamente.³⁰⁻³² MIST puede evitar la necesidad de sedación e intubación traqueal y se ha demostrado que reduce la necesidad de VM.³³⁻³⁵ Algunas sociedades médicas y guías de consenso sobre el manejo del SDR han recomendado la MIST como una alternativa a INSURE si la unidad neonatal tiene la experiencia adecuada.³⁶⁻³⁸

Se informó de que la administración de MIST en RNPT con SDR lleva a menos complicaciones, es menos lesiva, segura, factible y eficaz y actualmente los neonatólogos lo usan ampliamente para administrar surfactante con soporte respiratorio no invasivo. Se requiere esclarecer y actualizar más la evidencia científica comprada con INSURE para sustentar formalmente su uso en la práctica neonatal nacional^{17,18,33,39,40}.

7. HIPÓTESIS

Hipótesis Alternativa (Ha):

La terapia con surfactante mínimamente invasiva (MIST) es más efectiva que INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar) en la disminución del uso de ventilación mecánica en RNPT en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante el periodo 2021 – 2023.

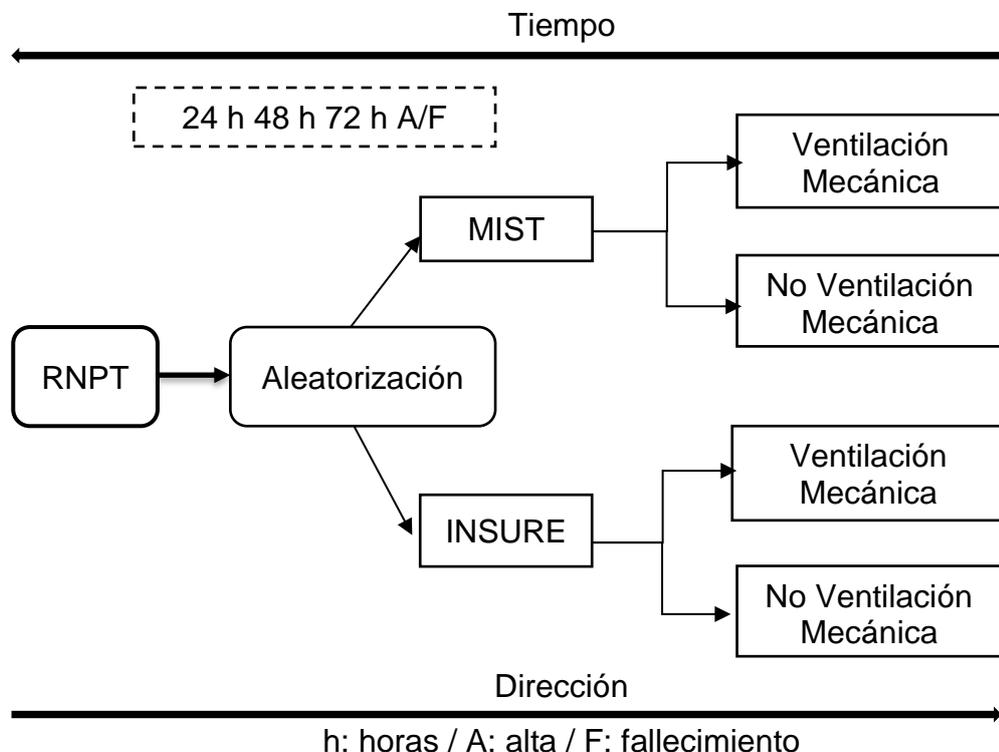
Hipótesis Nula (Ho):

La terapia con surfactante mínimamente invasiva (MIST) es más efectiva que INSURE (Intubar-Surfactante-Extubar) en la disminución del uso de ventilación mecánica en RNPT en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante el periodo 2021 – 2023.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño de Estudio:

- Cohorte retrospectiva.^{41,42}



b. Población de Estudio, Muestra y Muestreo:

Población:

Conformada por RNPT con SDR atendidos en el Hospital Regional Eleazar Guzmán Barrón durante el periodo 2021-2023.

Criterios de Inclusión:

- RN con edad gestacional < 37 ss.
- RN con peso al nacer < 2500 gr.
- RN con diagnóstico de SDR.

Criterios de Exclusión:

- RN con malformaciones congénitas.
- RN intubados inmediatamente después del nacimiento.

- Recién nacidos cuyas historias clínicas se encuentren incompletas o que no contengan los datos necesarios para el desarrollo del estudio.

Muestra:

Se utilizará la siguiente formula:

- Tamaño de la muestra para estudio de cohortes⁴³:

$$n_1 = \frac{\left(z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1 + \varphi) \bar{P}(1 - \bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{\varphi P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2)} \right)^2}{\varphi(P_1 - P_2)^2}; n_2$$

$$= \varphi n_1$$

Donde:

P_i: Proporción esperada en la población i, i= 1,2

φ: Razón entre los dos tamaños muestrales,

$$\bar{P} = \frac{P_1 + \varphi P_2}{1 + \varphi}$$

Z_(1-α/2) = 1,96 coeficiente de confiabilidad al 95% de confianza

Z_{1-β} = 1,2816 coeficiente asociado a la potencia de prueba del 90%

Cálculo: EPIDAT 4.2

Datos:

P₁= 19,3% (Porcentaje de desaturación durante la administración de surfactante mediante MIST) ⁽⁴⁾

P₂= 39,3% (Porcentaje de desaturación durante la administración de surfactante mediante INSURE) ⁽⁴⁾

φ = 1 (Número de cohorte no expuesta con respecto a la expuesta)

Datos:

Riesgo en expuestos:	19,300%
Riesgo en no expuestos:	39,300%
Riesgo relativo a detectar:	0,491
Razón no expuestos/expuestos:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia(%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	81	81	162

Se necesitará 81 RN con tratamiento del SDR mediante MIST y 81 RN con tratamiento del SDR mediante NSURE, en total se necesitarán 162 RNPT con SDR.

Unidad de Análisis:

Historia clínica de RNPT con síndrome de distrés respiratorio.

Muestreo:

Se utilizará el muestreo será aleatorio simple.

c. Definición Operacional de Variables:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Índice	Tipo de Variable	Escala de Medición
Ventilación mecánica	Tratamiento de soporte vital, en el que se emplea soporte ventilatorio mediante una máquina. ^{2,3}	Uso de ventilación mecánica según registro de la historia clínica.	Si/No	Cualitativa	Nominal
Tratamiento del síndrome de distrés respiratorio	MIST, procedimiento que permite la administración de surfactante estando el paciente conectado a ventilación no invasiva. ¹¹⁻³	Uso de MIST según registro de la historia clínica.	Si/No	Cualitativa	Nominal
	INSURE, procedimiento que tras una intubación permite administrar surfactante para luego extubar, continuando con ventilación no invasiva. ^{4,5,19}	Uso de INSURE según registro de la historia clínica.	Si/No	Cualitativa	Nominal

d. Procedimientos y Técnicas:

Técnicas:

Será utilizada la técnica de análisis documental, que consiste en la revisión de historias clínicas.

Procedimientos:

Finalizado el proyecto, se presentará al Comité de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego, para su aprobación respectiva. Luego de la aprobación, se redactará un documento dirigido al director del nosocomio solicitando el permiso de la aplicación del protocolo. Las historias clínicas se seleccionarán de acuerdo con los criterios de selección.

e. Plan de Análisis de Datos:

Los datos se ingresarán al SPSS 26.0 para su procesamiento.

Estadística Descriptiva:

Mediante el empleo de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas; además se utilizará las medias y desviación estándar en el caso de variables cuantitativas, obtenidos los resultados se presentarán en tablas bidimensionales.

Estadística Inferencial:

La prueba de Chi-cuadrado de Pearson se aplicará para las variables cualitativas y la prueba T-Student (U de Mann-Whitney) para las variables cuantitativas.

Estadígrafo del Estudio: Será el riesgo relativo (RR).

f. Aspectos Éticos:

Se tendrá en cuenta la declaración de Helsinki y los 4 principios biomédicos: Beneficencia, no mal eficiencia, justicia y autonomía.

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

FECHA	2023		2024			
	N	D	E	F	M	A
1. Elaboración del proyecto						
2. Indagación bibliográfica						
3. Confección del proyecto						
4. Aprobación por el Comité de ética						
5. Recolección y procesamiento de información.						
6. Realización del informe final						
7. Publicación del artículo						

10. PRESUPUESTO DETALLADO

En el presente estudio será autofinanciado.

Recurso Humano: El investigador recolectará, analizará y evaluará los resultados del estudio.

Recursos Materiales:

Denominación	Cantidad	Costo Unitario	Costo Total
Laptop	1	Autofinanciado	0.00
Software SPSS 26	1	2500.00	2500.00
Internet	1	80.00	160.00
Comité de ética	1	100.00	100.00
TOTAL			2760.00

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Chen IL, Chen HL. New developments in neonatal respiratory management. *Pediatr Neonatol.* 2022; 63(4): 341-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2022.02.002>.
2. Schulzke SM, Stoecklin B. Update on ventilatory management of extremely preterm infants - A neonatal intensive care unit perspective. *Paediatr Anaesth.* 2022; 32(2): 363-71. DOI: <https://doi.org/10.1111/pan.14369>.
3. Elgin TG, Berger JN, Thomas BA, Colaizy TT, Klein JM. Ventilator management in extremely preterm infants. *Neoreviews.* 2022; 23(10): e661-e676. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.23-10-e661>.
4. Sabzehei MK, Basiri B, Shokouhi M, Ghahremani S, Moradi A. Comparison of minimally invasive surfactant therapy with intubation surfactant administration and extubation for treating preterm infants with respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *Clin Exp Pediatr.* 2022; 65(4): 188-93. DOI: <https://doi.org/10.3345/cep.2021.00297>.
5. Ministerio de Salud del Perú. Guía de procedimiento de administración de surfactante. [Accesado: 10 Oct 2023]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4386029/Gu%C3%ADa%20de%20Procedimientos%20del%20Departamento%20en%20Neonatalog%C3%ADa%20INMP%202022%20-%20INMP%202022.pdf?v=1680284016>
6. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 update. *neonatology.* 2019; 115(4): 432-50. DOI: <https://doi.org/10.1159/000499361>.
7. Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics.* 2014; 133(1): 171-4. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3442>.
8. Gengaimuthu K. Minimally invasive surfactant therapy: an analytical report of our prospective Dubai cohort. *Cureus.* 2020; 12(6): e8455. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.8455>.

9. Guay JM, Carvi D, Raines DA, Luce WA. Care of the neonate on nasal continuous positive airway pressure: a bedside guide. *Neonatal Netw.* 2018; 37(1): 24-32. DOI: <https://doi.org/10.1891/0730-0832.37.1.24>.
10. Sardesai S, Biniwale M, Wertheimer F, Garingo A, Ramanathan R. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future. *Pediatr Res.* 2017 Jan;81(1-2):240-248. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2016.203>.
11. Wang XA, Chen LJ, Chen SM, Su PH, Chen JY. Minimally invasive surfactant therapy versus intubation for surfactant administration in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Neonatol.* 2020; 61(2): 210-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.11.002>.
12. Elbaz Y, Portnov I, Lurie-Marcu B, Shinwell ES. Minimally invasive surfactant therapy versus intubation for surfactant delivery in preterm infant with RDS: evaluation of safety and efficacy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(25): 6802-6. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1924145>.
13. Gupta BK, Saha AK, Mukherjee S, Saha B. Minimally invasive surfactant therapy versus InSurE in preterm neonates of 28 to 34 weeks with respiratory distress syndrome on non-invasive positive pressure ventilation - a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2020; 179(8): 1287-93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03682-9>.
14. Hentschel R, Bohlin K, van Kaam A, Fuchs H, Danhaive O. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice. *Pediatr Res.* 2020; 88(2): 176-83. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0750-8>.
15. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019; 104(6): F655-F659. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316557>.
16. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration: best practices and unanswered questions. *Curr Opin Pediatr.* 2020 Apr; 32 (2): 228-234. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000878>.
17. Valero S. Administración precoz de surfactante mediante técnica mínimamente invasiva en comparación con la indicación habitual: ensayo clínico aleatorizado. [Tesis de Maestría]. Universidad Miguel Hernández. Alicante, España. 2019.

[Accesado: 10 Oct 2023]. Disponible en: https://serviciopediatria.com/wp-content/uploads/2020/01/TFM-2019_Sonia-Valero_Administraci%C3%B3n-precoz-de-surfactante-por-MIST.pdf

18. Shim GH. Update of minimally invasive surfactant therapy. *Korean J Pediatr.* 2017; 60(9): 273-81. DOI: <https://doi.org/10.3345/kjp.2017.60.9.273>
19. Brix N, Sellmer A, Jensen MS, Pedersen LV, Henriksen TB. Predictors for an unsuccessful INTubation-SURfactant-Extubation procedure: a cohort study. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 155. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-155>.
20. De Bisschop B, Derriks F, Cools F. Early predictors for intubation-surfactant-extubation failure in preterm infants with neonatal respiratory distress syndrome: a systematic review. *Neonatology.* 2020; 117(1): 33-45. DOI: <https://doi.org/10.1159/000501654>.
21. Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal respiratory distress syndrome. [Updated 2023 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560779/>
22. Li Y, Wang W, Zhang D. Maternal diabetes mellitus and risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2019; 56(7): 729-40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01327-4>.
23. Smith PB, Ambalavanan N, Li L, Cotten CM, Laughon M, Walsh MC, Das A, Bell EF, Carlo WA, Stoll BJ, Shankaran S, Laptook AR, Higgins RD, Goldberg RN; Generic Database Subcommittee; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health Human Development Neonatal Research Network. Approach to infants born at 22 to 24 weeks' gestation: relationship to outcomes of more-mature infants. *Pediatrics.* 2012; 129(6): e1508-16. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2216>.
24. Whitsett JA, Alenghat T. Respiratory epithelial cells orchestrate pulmonary innate immunity. *Nat Immunol.* 2015; 16(1): 27-35. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.3045>.
25. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child.* 1959; 97(5, Part 1): 517-23. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1959.02070010519001>.

26. Verlato G, Cogo PE, Balzani M, Gucciardi A, Burattini I, De Benedictis F, et al. Surfactant status in preterm neonates recovering from respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2008; 122(1): 102-8. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1021>.
27. Ng EH, Shah V. Guidelines for surfactant replacement therapy in neonates. *Paediatr Child Health*. 2021; 26(1): 35-49. DOI: <https://doi.org/10.1093/pch/pxaa116>
28. Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, De Paoli AG, Dargaville PA. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 5(5): CD011672. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858>
29. Polin RA, Carlo WA; Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014; 133(1): 156-63. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3443>.
30. De la Cruz AG. Nivel de conocimiento del personal médico del servicio de neonatología en la terapia con surfactante mínimamente invasiva (MIST) para el síndrome de dificultad respiratoria en un hospital de tercer nivel. [Tesis de Especialidad]. Universidad Nacional Autónoma de México. México, México. 2022. [Accesado: 10 Oct 2023]. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000837216/3/0837216.pdf>
31. Bugter IAL, Janssen LCE, Dieleman J, Kramer BW, Andriessen P, Niemarkt HJ. Introduction of less invasive surfactant administration (LISA), impact on diagnostic and therapeutic procedures in early life: a historical cohort study. *BMC Pediatr*. 2020; 20(1): 421. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02325-0>
32. Canals FJ, Vizcaíno C, Ferrández MJ, Serrano MI, Vázquez C, Quiles JL. Terapia con surfactante con técnica mínimamente invasiva: experiencia en un hospital terciario. *An Pediatr (Barc)*. 2016; 84(2): 79-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.04.013>

33. Huasacca SR, Zeña MI. Eficacia del surfactante administrado por técnica mínimamente invasiva para prevenir las complicaciones en el recién nacido prematuro con síndrome de dificultad respiratoria. [Tesis de Especialidad]. Universidad Norbert Wiener. Lima, Perú. 2017. [Accesado: 14 Oct 2023]. Disponible en: <https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/1311/TITULO%20-%20Ze%c3%b1a%20Secl%c3%a9n%2c%20Maria%20Isabel.pdf?sequence=1>
34. Dargaville PA, Kamlin CO, De Paoli AG, Carlin JB, Orsini F, Soll RF, Davis PG. The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25-28 weeks gestation. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 213. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-213>
35. Mendoza LA, Oliveros M, Osorio MA, Arias M, Ruíz Y, Arce D, et al. Eficacia de tres tipos de surfactante exógeno en prematuros con enfermedad de membrana hialina. *Rev Chil Pediatr* 2013; 84(6): 616-27. [Accesado: 10 Oct 2023]. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rcp/v84n6/art04.pdf>
36. Specialist neonatal respiratory care for babies born preterm. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019. [Accessed Oct 10, 2023]. Available in: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng124/chapter/rationale-and-impact>
37. Meritano J, Solana C, Dinerstein A, Balanian N, Nieto R, Machado S, et al. Consenso para el manejo inicial del síndrome de distrés respiratorio en recién nacidos de muy bajo peso. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 2017; 3(2): 136-53. [Accesado: 10 Oct 2023]. Disponible en: <https://www.sarda.org.ar/images/2017/4%20consenso.pdf>
38. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2016 update. *Neonatology.* 2017; 111(2): 107-25. DOI: <https://doi.org/10.1159/000448985>.
39. Morales-Barquet D, Ortega-Vargas AJ, Lara-Canul J, Arreola-Ramírez G, Fernández-Carrocer LA. Factores de riesgo asociados a la falla en el

procedimiento INSURE (Intubación-Surfactante-Extubación) para la administración de surfactante en recién nacidos prematuros < 1,500g. *Perinatol Reprod Hum.* 2017; 31(3): 124-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.01.004>

40. Arias AM. Técnica INSURE (intubación, surfactante, extubación) en una unidad de cuidados intensivos neonatal de Cartagena de Indias, Colombia. [Tesis de Especialidad]. Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia. 2013. [Accesado: 8 Nov 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unicartagena.edu.co/bitstream/handle/11227/1805/TRABAJO%20DE%20INVESTIGACION%20FINAL%20ANGELICA%20ARIAS.pdf?sequence=1>
41. Quispe AM, Porta-Quinto T, Maita YA, Sedano CA. Estudios de cohortes. *Rev. cuerpo méd. HNAAA* 2020; 13(3): 333-8. DOI: <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2020.113.751>.
42. Ochoa C. Diseño y análisis en investigación. Madrid: International Marketing & Communication, S.A.; 2019. ISBN: 978-84-7867-685-9.
43. Machin D. Sample size tables for clinical studies. En C. M. Machin D, *Sample size tables for clinical studies* (págs.19-20). España; 1997.

12. ANEXOS

Instrumento de Recolección de Datos

Número de Historia Clínica								Edad Gestacional				Sexo		Peso		Talla	
												M	F	g		Cm	
APGAR								Color del Líquido Amniótico									
Al 1´				A los 5´				Claro		Verde +		Verde ++		Verde +++			
Uso Antenatal de Corticoides				Número de Recién Nacidos						Tipo de Parto							
Si		No		1		2		3		Vaginal		Cesárea					

Antecedentes Maternos			
Ruptura prematura de membranas		Eclampsia	
Infección de vías urinarias		HELLP	
Corioamnionitis		Diabetes gestacional	
Preeclampsia		Otro()	

Terapia		Uso de Ventilación Mecánica	
MIST		No	Si (a cuantas horas:)
INSURE		No	Si (a cuantas horas:)

Desenlaces Neonatales			
Displasia broncopulmonar		Enterocolitis necrotizante	
Ductus arterioso persistente		Muerte	
Hemorragia intraventricular		Días de hospitalización ()	
Retinopatía de la prematuridad		Otro ()	