



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE PUEBLA  
FACULTAD DE MEDICINA**

---

---

**HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA**

**TESIS**

***“Eficacia de Surfactante /Budesonida intratraqueal en la prevención de  
Displasia Broncopulmonar en recién nacidos prematuros en el Hospital de la  
Mujer de Puebla”***

***Estudio clínico aleatorizado***

**Tesis para obtener el grado de: Subespecialidad en Neonatología**

**Presenta:**

**Nombre: Lesly Vianey Sifuentes Hernández**

Residente Neonatología

Asesor de Tesis:

**Dr. Ary Pérez Jaramillo**

Asesor Metodológico:

**Dra. Lorena Padilla Martínez.**

Puebla Pue. Febrero 2021



---

SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA  
HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA  
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer Puebla, bajo la dirección del Dr. Ary Pérez Jaramillo y de la Dra. Lorena Padilla Martínez con el título; “Eficacia de Surfactante /Budesonida intratraqueal en la prevención de Displasia Broncopulmonar en recién nacidos prematuros en el Hospital de la Mujer de Puebla” Estudio clínico aleatorizado, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 y agosto 2020 de la Dra. Lesly Vianey Sifuentes Hernández, hacemos constar que se ha revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión.

---

Dr. Ary Pérez Jaramillo

Asesor Experto

Medico Neonatólogo Pediatra

---

Dra. Lorena Padilla Martínez

Asesor Metodológico

Médico Pediatra

---

Bióloga. María de Lourdes  
Hurtado Hernández

Coordinadora de Investigación

---

Dr. Rubén Quiroz Sánchez

Jefe de

Enseñanza e Investigación

---

Agradecimientos:

Con el presente trabajo culmino una de las etapas más hermosas e importantes de mi vida, la Residencia. Me siento muy orgullosa del logro obtenido.

Todo lo que el logro se lo debo a mi familia, a mis padres (mamá y papá, muchas gracias) que sin su apoyo esto no sería posible, a mi esposo por la paciencia y las palabras de aliento cuando más lo necesitaba, y a mi pequeña hija que con su cariño y comprensión permitieron que se llevara a cabo esta meta. Mil Gracias.

Por otro lado quiero agradecer a mis maestros, a todos aquellos que participaron en mi formación académica, que gracias a sus enseñanzas, sus consejos, su confianza y su ejemplo, me ayudaron a llegar hasta aquí.

Quiero agradecer de forma muy especial a mis tutores, quienes tuvieron la paciencia para guiarme en este proyecto.

Sin duda es el final de una etapa, pero el principio de una nueva historia.

**“Nunca pares, nunca te conformes, hasta que lo bueno sea lo mejor y lo mejor sea lo excelente”**

---

---

## TABLA DE ABREVIATURAS

<b>DBP</b>	Displasia broncopulmonar
<b>RNPT</b>	Recién Nacido Pretérmino
<b>SDG</b>	Semanas de gestación
<b>CPAP</b>	Presión Positiva Continua de la vía Aérea
<b>ARM</b>	Asistencia Respiratoria Mecánica
<b>SDR</b>	Síndrome de Dificultad Respiratoria
<b>FS</b>	Factor Surfactante
<b>SDGc</b>	Semanas de gestación corregidas
<b>GA</b>	Gasometría Arterial

---

---

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	5
ANTECEDENTES GENERALES.....	6
DEFINICIÓN Y GRADOS DE SEVERIDAD DE DBP.....	6
FISIOPATOLOGIA .....	8
ETIOPATOGENIA.....	9
USO DE CORTICOESTEROIDES EN DBP .....	10
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS .....	11
JUSTIFICACIÓN: .....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
OBJETIVOS .....	16
OBJETIVO GENERAL.....	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
HIPÓTESIS .....	16
MATERIAL Y MÉTODOS .....	17
RESULTADOS.....	20
CORRELACIONES.....	30
DISCUSIÓN .....	34
CONCLUSIONES.....	39
FORTALEZAS Y DEBILIDADES .....	40
ASPECTOS ÉTICOS .....	41
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	42
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	46

---

## INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) es la enfermedad crónica más frecuente asociada a prematuridad, inversamente proporcional a la edad gestacional. La prevalencia de DBP no ha mejorado en las últimas dos décadas e incluso se ha incrementado. Se reconocen en la actualidad múltiples estrategias basadas en la evidencia que pueden ayudar a reducir las tasas de DBP. La medida más efectiva es sin duda evitar la prematuridad; lamentablemente esta complicación va a la alza a nivel mundial, por lo cual debe procurarse la mejora en los cuidados prenatales e incluso pregestacionales, atendiendo de manera oportuna la amenaza de parto prematuro, prevenir la exposición al tabaco y al alcohol, usar suplementos de progesterona cuando esté indicado, el cerclaje cervical, tratar los cuadros infecciosos o inflamatorios materno fetales, óptima nutrición y corticoides prenatales, a la par de los cuidados inmediatos al nacer, los cuales son de suma importancia para determinar la predisposición a daño que pueda ocasionar displasia broncopulmonar. Dentro del cuidado posnatal para intentar prevenir la DBP en un recién nacido prematuro contamos con la administración de oxigenación no excesiva y ventilación alveolar óptima con volúmenes corrientes bajos en los RN de riesgo, lo que debe comenzar en la sala de partos y continuar durante toda la fase aguda de la insuficiencia respiratoria. La nutrición debe comenzar en las primeras 12-24 horas de vida.

Existen medicamentos que han sido estudiados como preventivos, la cafeína utilizada precozmente se asocia con menos DBP. Los vasodilatadores pulmonares, como el óxido nítrico inhalado y el sildenafil tienen utilidad en el tratamiento de casos severos con hipertensión pulmonar, pero no en la prevención de DBP, ya son conocido los beneficios del factor surfactante en el manejo de dificultad respiratoria en los recién nacidos pretérmino, actualmente hay una medida promisoriosa, que es el uso de corticosteroides utilizando como vial al factor surfactante, sumándose a las bondades del surfactante el potente poder antiinflamatorio del esteroide, así como su intervención en la maduración pulmonar, alternativa prometedora para disminuir de displasia broncopulmonar. Sería maravilloso para muchos recién nacidos pretérmino que pudiéramos resolver definitivamente esta sería secuela de la prematuridad. (1)

---

## **ANTECEDENTES GENERALES**

La displasia broncopulmonar es la enfermedad crónica más prevalente de origen en el periodo posnatal y se presenta como consecuencia de nacimientos prematuros y factores de riesgo asociados. Descrita por primera vez en 1967 por Northway, su definición y fisiopatología han cambiado en las últimas dos décadas debido al desarrollo de nuevas estrategias de ventilación, avances en el cuidado neonatal, terapia con surfactante y uso de esteroides prenatales. La incidencia de displasia broncopulmonar se correlaciona directamente con el grado de inmadurez al nacimiento, y esto se puede explicar por qué las mejoras en la supervivencia de los bebés de peso extremadamente bajo al nacer parecen correlacionarse con una mayor incidencia de displasia broncopulmonar a pesar del desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos. (2)

### **DEFINICIÓN Y GRADOS DE SEVERIDAD DE DBP**

La definición de DBP ha evolucionado de una basada solamente en la duración de O<sub>2</sub> (edad posnatal de 28 días, edad posnatal de 36 semanas de gestación corregidas o al alta, lo que ocurra primero) a una que incorpora una evaluación estandarizada de la necesidad de O<sub>2</sub>. La primera incluye una clasificación de grados de severidad (leve, moderada, grave) que se resumen en la Tabla 1. Esta definición de DBP puede ocasionar cierto grado de subjetividad y explica las diferentes incidencias de DBP reportadas en diversos estudios. Teniendo en cuenta esta clasificación uno puede darse cuenta que hay margen para diferentes grados de severidad dentro de cada categoría. En el extremo, de los casos "graves", se pueden observar al menos tres estadios diferentes, según la Fi O<sub>2</sub> requerida, la necesidad o no de Presión Positiva Continua en Vía Área (CPAP) o Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM) y la presión requerida. Así mismo, es muy diferente la severidad si existe asociación con hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha y cor pulmonale. (1)

Tabla 1. Grados de severidad según edad posnatal, necesidad de oxígeno y edad gestacional al nacer.

Grado de severidad	Necesidad de O <sub>2</sub> según edad gestacional al nacer
1.-Leve	<p><b>RNPT &lt; 32 semanas al nacer:</b> Necesidad de O<sub>2</sub> suplementario &gt; 28 días, pero en aire ambiente a las 36 semanas de edad pos natal o al alta, lo que ocurra antes.</p> <p><b>RNPT &gt; 32 semanas al nacer:</b> Necesidad de suplementario a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que curra antes.</p>
2.-Moderado	<p><b>RNPT &lt; 32 semanas al nacer:</b> Necesidad de O<sub>2</sub> suplementario &gt; 28 días, y Fi O<sub>2</sub> &lt;0.3 a las 36 semanas de edad pos natal o al alta, lo que ocurra antes.</p> <p><b>RNPT &gt; 32 semanas al nacer:</b> Necesidad de Fi O<sub>2</sub> &lt; 0.3 a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que curra antes.</p>
3.-Grave	<p><b>RNPT &lt; 32 semanas al nacer:</b> Necesidad de O<sub>2</sub> suplementario &gt; 28 días y Fi O<sub>2</sub> &gt; 0.3 y/o CPAP nasal o ventilación mecánica a las 36 semanas de edad pos menstrual o al alta, lo que ocurra antes.</p> <p><b>RNPT &gt; 32 semanas al nacer:</b> Necesidad de Fi O<sub>2</sub> &gt; 0.3 a los 56 días de edad posnatal o al alta, lo que curra antes.</p>

La DBP ya no es una enfermedad limitada al período perinatal. Los datos recientes han demostrado que los bebés prematuros no sólo tendrán morbilidad respiratoria en su infancia, sino también en la vida adulta (disminuye la función pulmonar, tienen mayor incidencia de enfisema y mayor riesgo de sibilancias) presentando a la vez, disminución de la función ventricular derecha, mayor riesgo cardiovascular y mayor incidencia de hipertensión arterial, desde etapas tempranas de la vida. En DBP se ha establecido la asociación con retinopatía del prematuro, afecciones neurológicas del desarrollo y parálisis cerebral. La DBP actualmente representa un gran desafío terapéutico que requiere esfuerzos continuos de investigación y trabajo multidisciplinario. (2)

La DBP se caracteriza por cambios patológicos en la arquitectura alveolar, incluyendo: disminución del número alveolar, septo engrosado y disminución del



---

crecimiento capilar. Estos efectos resultan en un intercambio deficiente de gases respiratorios, que puede persistir a lo largo de la edad adulta, lo que conduce a una enfermedad pulmonar crónica. Los factores de riesgo para la DBP incluyen una edad gestacional extremadamente baja y la necesidad de ventilación suplementaria de oxígeno y presión positiva. (3). Es una de las secuelas más importantes de la prematuridad. Según el grado de severidad, se asocia con hospitalizaciones prolongadas, alteraciones nutricionales y del neurodesarrollo y hasta la muerte por insuficiencia cardio-pulmonar crónica. Ocurre en 25-40% de los recién nacidos de pretérmino < 32 semanas de edad gestacional. Es una morbilidad que, si bien en la actualidad no puede evitarse, su prevalencia y la incidencia de casos de mayor severidad pueden y deben disminuirse. (1)

Aunque la gravedad de la DBP puede haber mejorado, su incidencia se ha mantenido estable en 40% en la última década para los recién nacidos prematuros nacidos antes de las 29 semanas de gestación. Esta incidencia fija se debe en parte a la mejora de la supervivencia de pacientes con gestaciones extremadamente bajas, estos recién nacidos tienen mayor riesgo de desarrollar DBP.

Durante 25 años, se han realizado importantes esfuerzos para desarrollar nuevas terapias para prevenir o mejorar los resultados para los neonatos en riesgo. Estos esfuerzos incluyen la mejora en los procesos de reanimación neonatal, uso de menores concentraciones de oxígeno inspirado, un mayor uso de estrategias de ventilación no invasivas como la presión positiva continua del flujo de aire, estrategias mejoradas de ventilación invasiva, prevención de infecciones postnatales y uso de alimentación temprana mixta. También se han estudiado varias intervenciones farmacológicas para modular la biopatología de la displasia broncopulmonar incluidos, surfactante, cafeína, vitamina A y óxido nítrico inhalado. (4)

## **FISIOPATOLOGIA**

La displasia broncopulmonar es una enfermedad multifactorial que incluye la presencia de residuos celulares en las vías respiratorias distales, disfunción celular de neumocitos tipo II, episodios de ráfagas de edema y aumento del estrés oxidativo. La DBP severa ha sido asociada con inflamación y complicaciones del embarazo, como la corioamnioitis materna con consecuencias fetales, se han asociado con displasia broncopulmonar moderada a severa. Los estudios experimentales y el estudio por

---

Raymondos y colaboradores. Han apoyado una relación entre la inflamación, la composición estructural y las alteraciones funcionales en surfactante pulmonar que lo harían explicar la estrecha asociación entre la inflamación y DBP. (5)

La fisiopatología de la DBP no se entiende por completo, pero la inflamación se ha establecido firmemente dentro de la patogénesis. Los estudios han identificado un alto recuento de neutrófilos en los aspirados traqueales poco después del nacimiento, posiblemente desencadenados por la corioamnioitis, además de elevaciones en citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral-alfa, la interleucina-8 entre neonatos con DBP. Debido al número limitado de opciones terapéuticas eficaces disponibles para la prevención de la DBP y el papel de la inflamación en la DBP, los agentes antiinflamatorios pueden estar justificados para los bebés prematuros con alto riesgo de desarrollar DBP. (3)

## **ETIOPATOGENIA**

Los factores que intervienen en el desarrollo de la DBP son múltiples, siendo fundamental la presencia de un pulmón inmaduro. En la nueva DBP no siempre están presentes mecanismos agresores tradicionalmente relacionados con la DBP clásica como el barotrauma y volutrauma por ventilación mecánica y la administración de altas concentraciones de oxígeno: adquiriendo relevancia factores como la deficiencia nutricional, infecciones pre y posnatales, persistencia de conducto arterioso y susceptibilidad genética. Lo anterior condicionaría una respuesta inflamatoria, con desbalance entre factores pro y antiinflamatorios. En la DBP el resultado final es una alteración en la vasculogénesis y desarrollo alveolar. (7)

Estudios clínicos sugieren un papel crucial en la patogénesis de DBP, la inflamación pulmonar y la respuesta inmune del huésped. La inflamación puede ser el resultado de antecedente de corioamnioitis materna, infección postnatal, ventilación y administración de oxígeno. Los bebés con DBP tienen peores resultados a largo plazo que aquellos sin enfermedad pulmonar crónica. Tienen más del doble de probabilidades de ser readmitidos en el hospital en su primer año de vida y, después de haber sobrevivido a sus hospitalizaciones primarias, son más propensos a morir que los bebés prematuros sin enfermedad pulmonar crónica. (8)

---

## **USO DE CORTICOESTEROIDES EN DBP**

Los corticosteroides son agentes antiinflamatorios potentes y han sido utilizados para tratar una amplia gama de condiciones inflamatorias.

Los corticosteroides postnatales son efectivos para prevenir o tratar la displasia broncopulmonar en prematuros. En recién nacidos sus beneficios deben superar sus riesgos. Los corticosteroides sistémicos, administrados en forma temprana o tardía, han demostrado ser eficaces para reducir la DBP, son más efectivos que los corticosteroides inhalado, sin embargo, se ha visto que el esteroide sistémico administrado en forma temprana antes de los 7 días de vida se asocia con una mayor discapacidad neurosensorial y parálisis cerebral infantil en recién nacidos pretérmino.

Los ensayos actuales se centran en los corticosteroides que, mezclados con surfactante y administrados por vía intratraqueal directamente al pulmón, puede evitar algunos efectos adversos sistémicos de los corticosteroides. Los primeros ensayos de administración intratraqueal de corticosteroides son alentadores, pero se necesitan más datos para determinar si este método de administración es preferible a los corticosteroides sistémicos para prevenir o tratar la DBP, motivo por el cual desarrollamos este estudio. (6)

---

## ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

El factor surfactante (FS) es sintetizado por las células epiteliales alveolares tipo II y forma una película delgada en la interfaz aire-agua de los alvéolos. Consiste en 80% en peso de fosfolípidos, 5-10% de lípidos neutros (principalmente colesterol) y 5-10% de proteínas. La función biofísica principal de esta película de factor surfactante es reducir la tensión superficial alveolar, manteniendo así una gran área superficial de los pulmones para una respiración efectiva. (9)

Jensen, evaluó la utilidad de la budesonida intratraqueal combinado con surfactante en relación con la terapia con surfactante solo entre los lactantes de muy bajo peso al nacer con SDR grave. La terapia combinada redujo el riesgo de muerte o DBP. A este grupo de pacientes se les dio seguimiento hasta los 3 años de edad. No encontrando diferencias en la función motora o cognitiva entre los grupos estudiados. (10)

Rohini y Majeeda, en un estudio de meta-análisis demostraron que la budesonida y surfactante administrado por vía intratraqueal, se asoció con una disminución del riesgo de la DBP y el riesgo de muerte; describen que los factores implicados en la patogenia de la DBP incluyen pulmón estructuralmente inmaduro, deficiencia de surfactante, lesión mecánica debida a ventilación mecánica prolongada, infección e inflamación, oxígeno suplementario, hiperoxia y lesión oxidante, y pobre nutrición.

Se puede postular que el mecanismo para la disminución de BPD y el riesgo de muerte podría deberse a la extubación temprana de los prematuros. (11)

Roberts y Stockmann, describieron varios estudios de investigación con dexametasona para el tratamiento del DBP, estos estudios reportaron resultados contradictorios, Yeh y col. administraron dexametasona IV dentro de las 12 horas posteriores al nacimiento, que continuó durante 4 semanas, con dosis decrecientes en las últimas 3 semanas, sus resultados demostraron que menos recién nacidos prematuros tratados con dexametasona tenían enfermedad pulmonar crónica neonatal en comparación con sus contrapartes placebo. Sin embargo, el seguimiento a largo plazo de los recién nacidos prematuros tratados con dexametasona demostró más discapacidades asociadas con déficits neuromotores y cognitivos significativos, menos crecimiento somático de longitud y menor circunferencia de la cabeza en niños en edad escolar, llegaron a la conclusión de que la administración sistémica de dosis altas de dexametasona no podía

---

recomendarse debido a su perfil de seguridad adverso. Posteriormente, Yeh y col. realizó un estudio piloto para reducir la DBP en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer con dificultad respiratoria grave mediante la administración de budesonida en el pulmón, utilizando surfactante como vehículo. La instilación intratraqueal de budesonida en el surfactante se asoció con un menor riesgo de muerte o DBP. (3)

La terapia postnatal de esteroide sistémico reduce la incidencia de DBP, probablemente debido a su acción antiinflamatoria y porque promueve la maduración pulmonar. Sin embargo, esta terapia aumenta el riesgo de deterioro del neurodesarrollo. La administración de budesonida inhalada ha sido generalmente ineficaz, probablemente debido a la administración ineficiente al parénquima pulmonar, aunque un ensayo reciente con tratamiento prolongado demostró una reducción de la incidencia de DBP. Los estudios piloto realizados por Yeh y sus colegas, utilizaron la instilación intratraqueal de budesonida suspendida en surfactante para mejorar la administración de budesonida al pulmón. Informaron de una incidencia reducida de DBP sin efectos adversos inmediatos o a largo plazo. (12)

El uso de un surfactante como vehículo también puede mejorar la solubilidad de budesonida, aumentar la absorción y fortalecer la función de los efectos antiinflamatorios. Un meta-análisis de secuencia de ensayo, sugiere que es una opción eficaz y segura para la prevención de DBP en prematuros. (13)

La administración intratraqueal de esteroide, usando surfactante como vehículo, parece ser un enfoque atractivo, asegurando teóricamente una mejor entrega y distribución de este dentro de los pulmones. Yeh y col. informaron recientemente sobre un estudio controlado aleatorizado en el cual 265 recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer con dificultad respiratoria severa fueron aleatorizados para recibir budesonida intratraqueal combinada con surfactante o surfactante solo dentro de las 4 horas posteriores al nacimiento. El grupo de intervención tuvo una significativa menor incidencia de muerte y DBP. El tratamiento no se asoció con ningún efecto neuromotor y función cognitiva a una edad media de 30 meses. En resumen, la instilación intratraqueal de budesonida y el factor surfactante es una opción prometedora para prevenir la DBP, y adecuada para el tratamiento de niños enfermos intubados en edades tempranas. Actualmente los datos

---

disponibles apuntan a un beneficio notable, si este tipo de estudios se replica, sería clínicamente relevante. (14)

El efecto bioquímico más conocido de los corticosteroides exógenos es la inducción de las células alveolares de tipo II, que son capaces de aumentar la producción del surfactante a través del aumento de la inducción de expresión de las proteínas A, B, C y D y de todas las enzimas necesarias para la síntesis de fosfolípidos. Todas estas acciones resultan en el desarrollo de cuerpos lamelares que se secretan a la luz alveolar y aumentan el contenido de fosfatidilcolina saturada en la superficie activa del alveolo. (15)

La justificación del uso de un surfactante natural como vehículo de suministro de medicamentos con corticosteroides es al menos triple. Primero, un surfactante natural tiene una biocompatibilidad y biodegradabilidad ideales, ya que puede ser eliminado del espacio alveolar por endocitosis de regreso a las células tipo II o absorbido por los macrófagos alveolares. En segundo lugar, un agente tensoactivo natural puede aumentar la solubilidad acuosa de estos fármacos hidrofóbicos a través de la solubilización del fármaco. Tercero, observamos una buena distribución a lo largo del gradiente de tensión superficial en la superficie interna del tracto respiratorio, fenómeno conocido como el efecto Marangoni.

Esto permite que los corticosteroides mezclados con surfactante natural sean transportados fácilmente al pulmón periférico después de la instilación intratraqueal. Tanto la simulación numérica como los experimentos biomecánicos han demostrado la viabilidad del uso de tensoactivo exógeno como agente de propagación en los pulmones. Sin embargo, además de la capacidad de propagación autopropulsada, el diseño de un sistema de administración de fármacos basado en un tensoactivo exógeno también requiere una comprensión profunda de la interacción molecular entre el surfactante y el fármaco transportado; es vital que el fármaco administrado no inhiba la función biofísica del surfactante pulmonar. (9)

---

## JUSTIFICACIÓN:

La DBP es una causa común de morbilidad y mortalidad en recién nacidos pretérmino menores de 32 semanas de gestación y de peso muy bajo con enfermedad respiratoria, la cual incrementa los días de hospitalización y costos para los servicios de salud, así como la carga emocional y económica para sus familiares. Las tasas de parto prematuro han aumentado en casi todos los países en los últimos 20 años, de tal manera que aproximadamente 15 millones (11,1%) de los RN que nacieron en el mundo en el año 2010, fueron prematuros. La incidencia de DBP en diferentes países es similar; en México, en el Instituto Nacional de Perinatología esta patología se presenta en 20-40% de los recién nacidos con peso menor de 1,500 gr. al nacimiento y 40 a 60% en menores de 1,000 gr. Se ha reportado que 30 a 50% de los prematuros con peso menor a 1,500 gr., requieren oxígeno a los 28 días y a las 36 semanas de gestación corregidas (SDGc) la dependencia disminuye del 40 al 30%. La incidencia de DBP en prematuros de 500 y 750 gr. es de 52% y disminuye hasta llegar a 7% en aquellos con pesos entre 1,250 y 1,500 gr.

Según el grado de severidad de la DBP, se asocia con hospitalizaciones prolongadas, poca ganancia ponderal y alteraciones del neurodesarrollo pudiendo causar hasta la muerte por insuficiencia cardiopulmonar crónica, además los niños con esta patología tienen dos veces más riesgo de muerte o discapacidad antes de los 5 años.

La principal prevención de DBP es evitar el parto pretérmino, con un control prenatal óptimo, con tratamiento oportuno de las infecciones maternas, adecuado estado nutricional de la madre, cuando esto no es posible, los cuidados inmediatos al nacer son de suma importancia, por tal motivo, las primeras intervenciones de soporte respiratorio pueden determinar la predisposición a daño a corto o largo plazo o relacionarse a prevención del mismo, así mismo la instilación intratraqueal de corticoide (budesonida) junto con surfactante, en las primeras 4 horas de vida, en recién nacidos pretérmino, se ha visto que reduce el desarrollo de DBP, convirtiéndose en una medida promisorias para prevenir dicha complicación, motivo de realización del estudio.

---

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La displasia broncopulmonar es una complicación frecuente de la prematuridad y debido al gran número de recién nacidos prematuros que se atienden en el Hospital de la Mujer de Puebla esta es una patología de mayor preocupación y ocupación del personal de salud que aquí labora y aunque cada vez se cuentan con más y mejores medidas terapéuticas para prevenir la DBP, como es el manejo ventilatorio adecuado al nacimiento, uso de esteroides prenatales, modalidades ventilatorias menos agresivas, manejo ventilatorio adecuado, uso de cafeína, uso de vitamina A entre otras, no ha logrado un impacto sustancial en la disminución de la incidencia de dicha secuela pulmonar, observando cada vez una mayor incidencia de esta.

La combinación de surfactante/budesonida, parece ser una alternativa prometedora en aquellos pacientes con prematuridad y los riesgos asociados a la misma, por tal motivo surge la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es eficacia de surfactante / budesonida intratraqueal en la prevención de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros en el hospital de la mujer de Puebla?



---

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

- ❖ Reportar la eficacia de surfactante / budesonida intratraqueal en la prevención de DBP en recién nacidos prematuros del Hospital de la Mujer de Puebla.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Reportar variables demográficas como: peso, edad gestacional, uso de esteroides prenatales, vía de nacimiento, técnica de aplicación de surfactante, antecedente de corioamnioitis materna, antecedente de ruptura de membranas comparadas con el grupo control.
- ❖ Reportar las complicaciones inmediatas durante la aplicación de surfactante/ budesonida (Seguridad)
- ❖ Reportar la incidencia así como el grado de DBP en pacientes tratados con surfactante/budesonida en comparación con el grupo control (Eficacia)
- ❖ Describir la evolución ventilatoria como: días en ventilación, fase de ventilación, valores de gasométricos al nacimiento y posterior a la aplicación del surfactante, destete de O<sub>2</sub>, comparadas con el grupo control
- ❖ Reportar la mortalidad en ambos grupos

### HIPÓTESIS

**H<sub>1</sub>: La aplicación de surfactante/budesonida intratraqueal en RN prematuros es eficaz en la prevención del desarrollo de DBP comparado con la técnica convencional.**

---

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio por su diseño fue Prospectivo, Cuasi-experimental, Comparativo, Transversal, Homodémico, se llevó a cabo en el Hospital de la Mujer Puebla, en el periodo comprendido entre noviembre 2019 y agosto 2020, en el área de tococirugía, se incluyeron el estudio a los recién nacidos < 32 SDG, que requirieron aplicación de surfactante según las guías de SDR, independientemente de la técnica de aplicación de surfactante (IOT, INSURE o LISA) dentro de las primeras 24 horas de vida. Se excluyeron a los RNPT <32 SDG los cuales por edad gestacional no pudieron clasificar su DBP al finalizar el estudio, RNPT con diagnósticos o comorbilidades asociadas, que comprometan el pronóstico del paciente; RN con malformaciones congénitas mayores (anencefalia, mielomeningocele, encefalocele, atresia de esófago, agenesia de pulmón, hernia diafragmática, gastrosquisis, onfalocele, ano imperforado, tetralogía de fallot, atresia pulmonar, conexión anómala de grandes vasos), RNPT con sospecha de cromosomopatía incompatible con la vida (trisomía 13, trisomía 18). Se eliminaron a los recién nacidos referidos a otra unidad para su manejo y seguimiento.

La **seguridad** de la técnica se evaluó por la ausencia de complicaciones durante la aplicación de la mezcla de surfactante más budesonida se monitoreo durante la ministración del medicamento la presencia o ausencia de desaturación, bradicardia o regurgitación durante el procedimiento.

La **eficacia** de la técnica fue evaluada por la sobrevida sin DBP de los RN prematuros tratados.

Se analizaron **variables demográficas** como peso, talla, edad gestacional, género y vía de nacimiento, técnica de aplicación de surfactante, días de estancia intrahospitalaria, antecedente de uso de esteroides prenatales, fase de ventilación, APGAR, Silverman Anderson, edad materna, patología materna o indicación de la cesárea.

Se clasificaron a los recién nacidos < 32 SDG con uso de oxígeno suplementario mayor a 28 días en DBP Leve, Moderada, Grave. Leve: respirando aire ambiente a las 36 semanas de edad posnatal y o al alta, lo que ocurra antes. Moderada:  $Fi O_2 < 0.3$  a las 36 semanas de edad posnatal o al alta, lo que ocurra antes. Grave:  $Fi O_2 > 0.3$  y/o CPAP nasal o ventilación mecánica en RNPT que recibieron Surfactante/budesonida en comparación a la maniobra convencional.

---

La aplicación de surfactante fue mediante cualquier técnica, IOT: administración de surfactante mediante tubo endotraqueal, sin extubación. LISA: administración de surfactante mediante técnica mínimamente invasiva, conocida como LISA por sus siglas en inglés (Less Invasive Surfactant Application), es un procedimiento que permite administrar el surfactante intratraqueal mediante SOG estando el paciente conectado a ventilación no invasiva. INSURE: instilación de surfactante intratraqueal mediante el método según las siglas en inglés INTubation, SURfactant y Extubation (INSURE).

Previo a la administración de medicamento se diseñó un protocolo y formato el cual contiene datos generales del paciente: nombre de la madre, edad gestacional, diagnóstico, y contiene el consentimiento informado de autorización de los padres, el médico tratante y dos testigos, el cual está abalado por el comité de ética y enseñanza del hospital. Se incluyeron en el estudio a los RNPT menores de 32 SDG, los cuales fueron seleccionados con el método de aleatorización simple, los grupos de estudios fueron divididos en:

**Grupo control:** grupo de pacientes los cuales fueron seleccionados de manera aleatoria en números nones, y a los cuales se les administró solo surfactante intratraqueal por cualquiera de las técnicas de administración.

**Grupo intervención o de estudio:** grupo de pacientes los cuales fueron seleccionados de forma aleatoria en números pares y a los cuales se les administró la mezcla surfactante/budesonida por cualquiera de las técnicas de administración.

Se evaluó edad gestacional, datos clínicos de dificultad respiratoria, control gasométrico y evaluación según guías de SDR para administración de surfactante, nacidos en el hospital de la Mujer dentro de las primeras 24 horas de vida.

El medicamento se administró a los RNPT intratraqueal bajo técnica estéril, con uso de bata, guantes y cubre bocas, la mezcla se preparó a la cabecera del paciente, el surfactante a temperatura ambiente se cargó en una jeringa de acuerdo a la dosis que corresponda de acuerdo al peso del recién nacido, para surfactante exógeno de 100 a 200 mg/kgdo y para budesonida a 250mcg/kgdo en la misma jeringa, supervisando la homogenización de la mezcla previo a su instilación, se administró en forma lenta mientras personal de apoyo verificaba signos vitales y eventualidades (desaturación, bradicardia y

---

regurgitación de la mezcla) durante la administración, anotando en hoja previamente llenada con datos generales del paciente ANEXO 1. Se anotaron los valores gasométricos: al nacimiento y a las 24 horas de vida; específicamente de pH, p O<sub>2</sub>, Sat O<sub>2</sub>.

Se diseñó una tabla de registro de los recién nacidos a los que se le suministro surfactante / budesonida y a los recién nacidos de la maniobra convencional para dar seguimiento a su evolución, en terapia intensiva o en terapia intermedia de forma semanal y estrictamente a los 28 días de vida extrauterina, 36 SDG corregidas o al alta, según sea el caso, se realizó la clasificación de displasia broncopulmonar. Se reportaron días de estancia intrahospitalaria, días de ventilación mecánica, días CPAP nasal, días con oxígeno suplementario y destete de oxígeno.

Se clasificaron a los recién nacidos con criterios para DBP de acuerdo a las recomendaciones de VIII Consenso Clínico de SIBEN y posteriormente se realizó el análisis estadístico ANEXO 2.

Técnica de aleatorización: se usó técnica simple de aleatorización, se asignaron números pares a la maniobra (Grupo intervención) y se asignaron números nones al grupo con terapia convencional. (Grupo control).

El cálculo del tamaño de la muestra fue de 50 RN por grupo, en base a la prevalencia de prematurez en nuestro hospital (N), estableciendo un nivel de confianza de 95%(Z), un error estándar de 5% (e<sup>2</sup>) y una prevalencia de DBP del 50% (probabilidad de que ocurra el evento) sustituyendo con la siguiente fórmula:  $n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{e^2(N-1) + Z^2 \cdot p \cdot q}$ . Y un NNT de 10.

Los datos fueron recabados y vaciados a programa Excel, posteriormente fueron analizados con el programa SPSS versión 23, para análisis de variable nominales se utilizó Chi cuadrada, en variables numéricas se analizaron promedios y desviación estándar y para comparación de medias *t* de Student, análisis de riesgo, una p menor de 0.05 fue considerada como estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio comprendido de Noviembre 2019 a Agosto 2020 se registraron un total de 4617 nacimientos, 937 recién nacidos fueron menores de 37 SDG es decir pretérminos y prematuros, lo que representa una prevalencia de prematurez del 20%, es decir 1 de cada 5 RN atendido en nuestra Unidad es prematuro. En este estudio se incluyeron solo a recién nacidos menores de 32 SDG que requirieron aplicación de surfactante como parte del tratamiento de SDR secundario a prematurez.

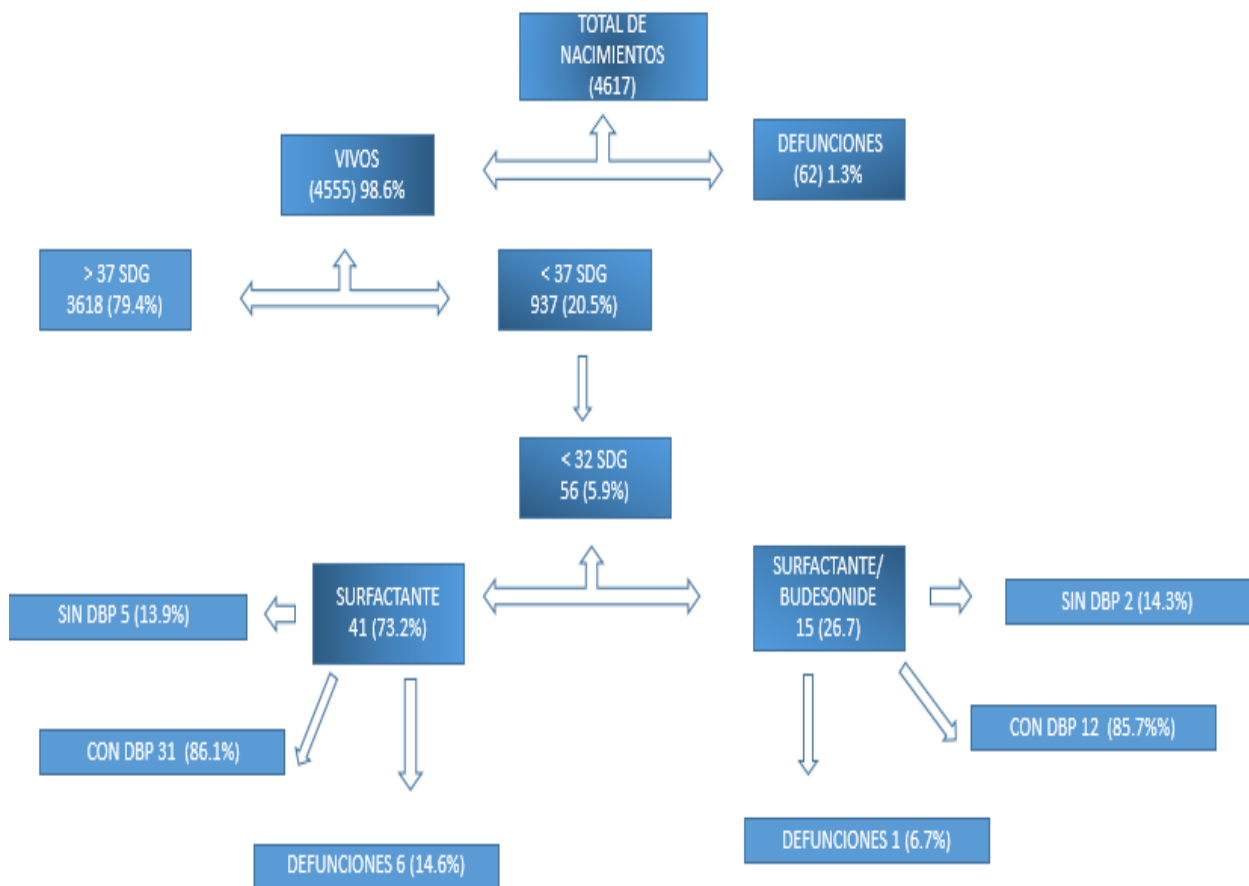


IMAGEN 1. Estadística Hospital de la Mujer Puebla.

---

Se incluyeron en nuestro estudio un total de 56 recién nacidos prematuros menores de 32 SDG (Tabla 1), divididos en: grupo control (surfactante) 41 recién nacidos (73%) y grupo intervención (surfactante/budesonida) 15 recién nacidos (27%).

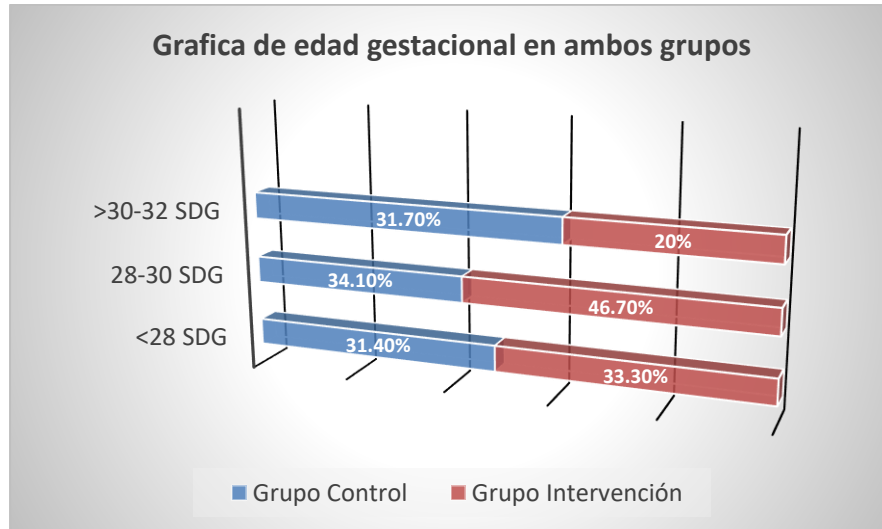
**TABLA 1. GRUPOS DE ESTUDIO**

	Frecuencia	Porcentaje
Grupo control ( <b>Surfactante</b> )	41	73%
Grupo intervención ( <b>surfactante / budesonida</b> )	15	27%
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>100%</b>

Las características demográficas en ambos grupos como se puede observar en la tabla son muy similares (Tabla 2), En cuanto a la edad gestacional (Gráfica 1) el RN más prematuro se encuentran en el grupo control con una edad mínima de 25 en tanto que en el grupo intervención la edad mínima es de 27 SDG, promedio de 29 y 29.3 SDG grupo control e intervención respectivamente, incluso el promedio de peso es discretamente menor en el grupo control con 1055 grs Vs 1125 grs en el grupo intervención, el peso mínimo fue de 600 grs en el grupo control. (Gráfica 2)

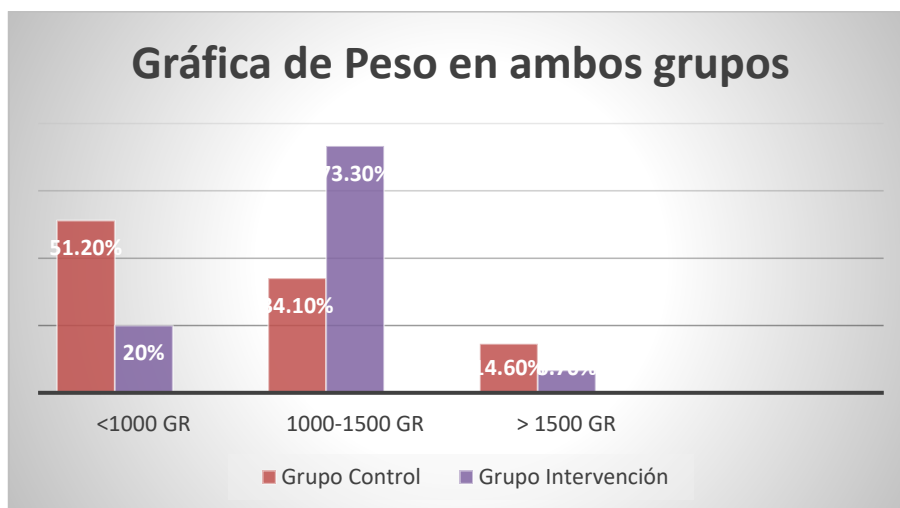
Sin embargo el 80% los RN del grupo intervención fue menor de 30 SDG comparado con el 68.3% del grupo control.

**GRÁFICA 1. RANGOS DE EDAD GESTACIONAL POR GRUPO**



El 73.3% de los RN del grupo de estudio estuvo en el rango de peso de 1000 a 1500 grs y solo el 20% fue menor a 1000 grs en tanto que en el control el 51.2% fue menor a 1000 grs.

**GRÁFICA 2. RANGOS DE PESO POR GRUPO**



No hay diferencia en la media de puntuación APGAR al minuto y 5 minutos entre grupos. En ambos grupos se encuentra predominio del sexo femenino con 61 y 66.7% control e intervención respectivamente.

**TABLA 2. VARIABLES DEMOGRÁFICAS EN AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO**

	GRUPO	
	SURFACTANTE (control)	SURF/BUDE (intervención)
<b>Características</b>	n=41	n=15
<b>Edad Gestacional, media (DE), sem</b>	29 (2.2)	29.3 (1.9)
Mínima	25	27
Máxima	32	32
<b>Peso, media, (DE) grs</b>	1055 (316.1)	1125(255.2)
Mínimo	600	700
Máximo	1640	1670
<b>APGAR puntuación, mediana (RIQ)</b>		
1 minutos	6 (5-7)	6 (6-8)
5 minutos	8 (7-8)	8 (8-8)
<b>Sexo</b>		
Masculino, núm (%)	16 (39)	5 (33.3)
Femenino, núm (%)	25 (61)	10 (66.7)
<b>Esquema de esteroide</b>		
Completo, núm (%)	14 (34.1)	5 (33.3)
Incompleto, núm (%)	10 (24.4)	4 (26.7)
Sin esquema, núm (%)	17 (41.5)	6 (40)
<b>Vía de nacimiento</b>		
Cesárea, núm (%)	33 (80.5)	13 (86.7)
<b>Antecedente de RPM</b>		
Horas media (DE)	16 (28.4)	5 (12.3)
<b>Antecedente de</b>		
Coriamnioitis materna, núm. (%)	2 (4.9)	1(6.7)

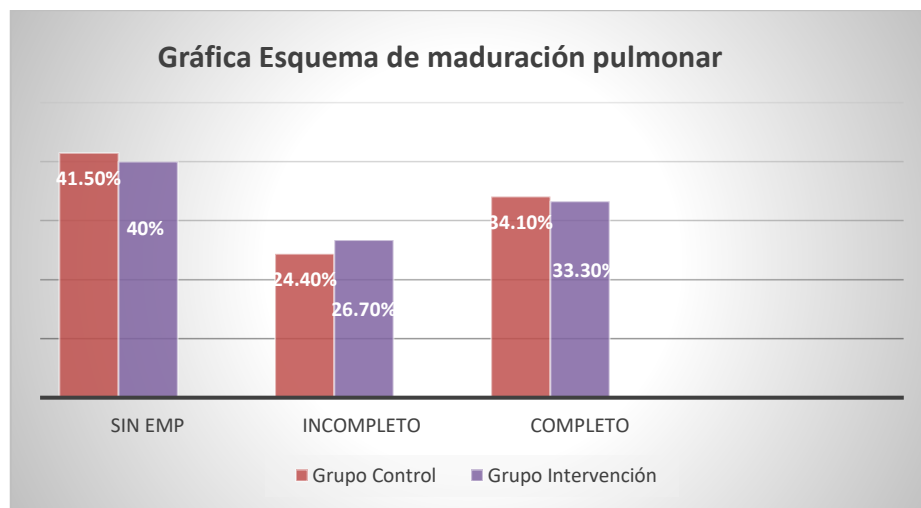
Abrev :RIQ= Rango intercuartílico



---

Una de las variables demográficas más importantes a investigar fue la aplicación del esquema de maduración pulmonar, se puede observar que actualmente la cobertura de EMP prenatal es cercano a 60% en ambos grupos; es decir solo 6 de cada 10 madres con producto prematuro atendidas en el hospital de la mujer tuvo esteroide como maduración pulmonar (Gráfica 3.) El esteroide más frecuentemente utilizado fue betametasona en el 93.9% (31/33).

**GRAFICA 3. ESTEROIDES PRENATALES**

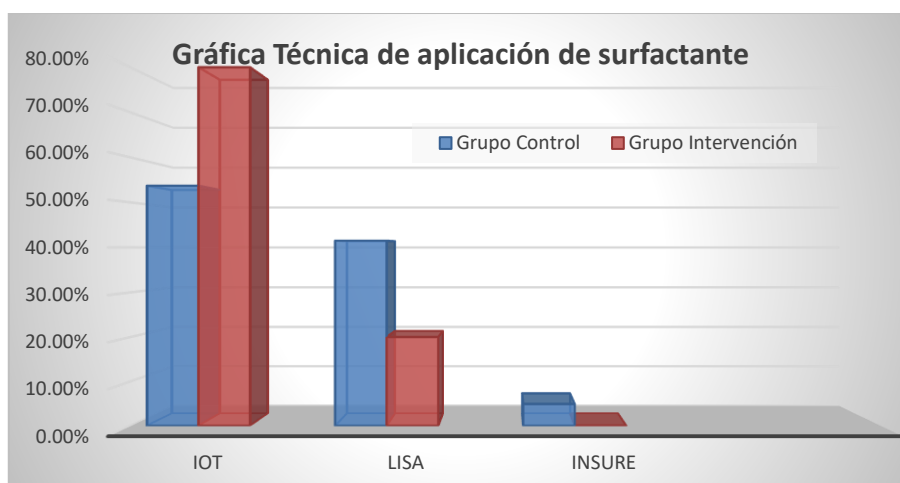


En ambos grupos la vía de nacimiento más frecuente fue por cesárea en 80.5% en el grupo control y 86.5% en el grupo intervención.

El promedio de horas de ruptura prematura de membranas fue significativamente mayor en el grupo control con 16 horas Vs 5 horas en el grupo intervención ( $p= 0.013$ ); Sin embargo la presencia o reporte de corioamnionitis fue muy bajo en ambos grupos.

En cuanto a la técnica de aplicación de surfactante y surfactante/budesonida, se observa que en el 80% del grupo de estudio se aplicó por intubación traqueal y el resto 20% a través de la técnica LISA. En tanto que en el grupo control fue de 53.7 y 41.5% por las mismas técnicas IOT y LISA respectivamente, en tanto la técnica INSURE se aplica cada vez menos.

**GRAFICA 4. TÉCNICA DE APLICACIÓN DE SURFACTANTE**



Se evaluó la seguridad de la maniobra por la presencia de efectos secundarios durante la administración de surfactante/budesonida intratraqueal (Tabla 3), reportando a la regurgitación de la mezcla tanto en el grupo intervención como en el control en un pequeño porcentaje ( $p= 0.63$ ).

**TABLA 3. COMPLICACIONES DURANTE LA APLICACIÓN DE SURFACTANTE EN GRUPOS DE ESTUDIO**

Complicación durante aplicación surfactante	Grupo control	Grupo intervención
Ninguna	39 (95.1%)	14 (93.3%)
Regurgitación de surfactante	1 (2.4%)	1 (6.7%)
Desaturación	1 (2.4%)	0
Total	41 (100%)	15 (100%)

---

---

## INCIDENCIA Y GRADOS DE DBP EN PACIENTES TRATADOS CON SURFACTANTE / BUDESONIDA (EFICACIA)

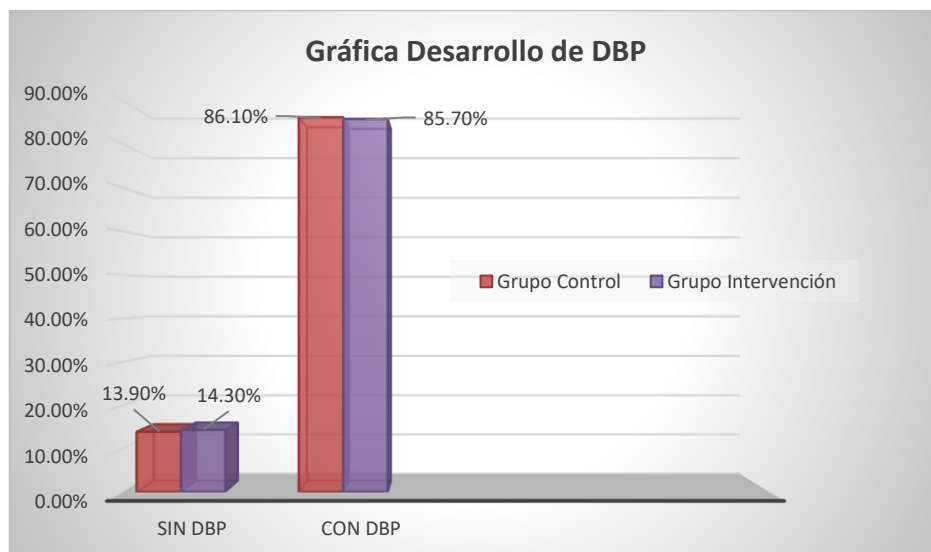
**TABLA 4. DESARROLLO DE DBP EN GRUPOS DE ESTUDIO.**

Desarrollo de DBP	Grupo control	Grupo intervención
NO	5 (13.9%)	2 (14.3%)
SI	31 (86.1%)	12 (85.7%)
Total	36 (100%)	14 (100%)

Sólo un RNP falleció siendo ya displásico, por lo cual se incluyó en la estadística de incidencia de DBP (Tabla 4 y Gráfica 5).

La incidencia de DBP en este estudio fue de 86%, no hubo diferencia en el desarrollo de displasia en el grupo intervención comparado con el control ( $p=0.97$  RR 1.4 y IC 1.17-1.71).

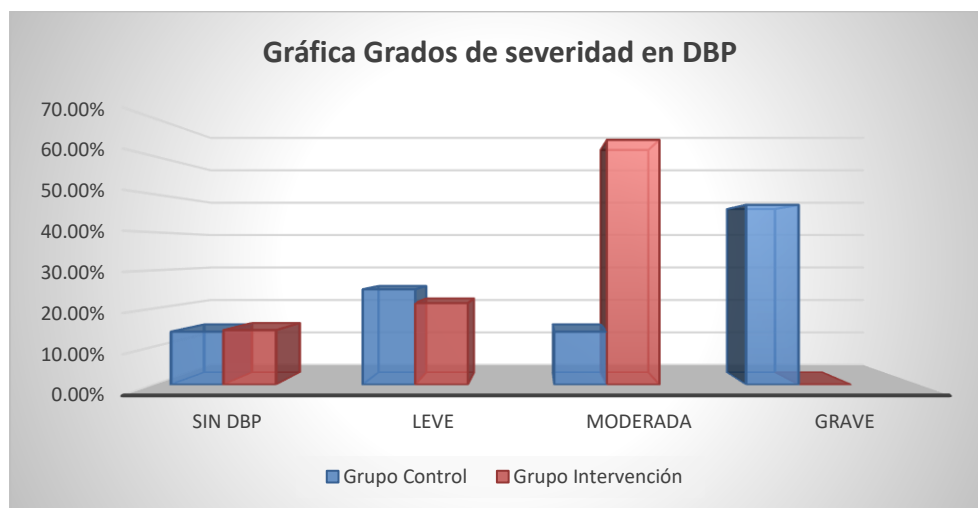
**GRÁFICA 5. DESARROLLO DE DBP EN GRUPOS DE ESTUDIO**



**TABLA 5. GRADOS DE SEVERIDAD DE DBP EN GRUPOS DE ESTUDIO.**

Grado de DBP	Grupo control	Grupo intervención
Sin DBP	5 (13.9%)	2 (14.3%)
Leve	9 (25%)	3 (21.4%)
Moderada	5 (13.9%)	9 (64.3%)
Grave	17 (47.2%)	0
Total	36 (100%)	14 (100%)

**GRAFICA 6. GRADOS DE SEVERIDAD DE DBP**



Al analizar el grado de severidad de DBP (Tabla 5), se observó que el desarrollo de DBP Grave fue significativamente mayor en el grupo control y prácticamente ausente en el grupo de estudio (47.2% Vs 0%,  $p= 0.001$ ), predominando la DBP moderada en el grupo que recibió surfactante/budesonida (64.3% Vs 13.9% grupo de estudio y control respectivamente,  $p= 0.001$ ) (Gráfica 6).

## EVOLUCION VENTILATORIA

TABLA 6. ANALISIS DE VARIABLES NUMÉRICAS ENTRE GRUPOS

Características	GRUPO		Valor P
	SURFACTANTE (control) n=41	SURF/BUDE (Intervención) n=15	
PH a las 24 horas. (DE)	7.28 (0.9)	7.24 (0.12)	0.32
Pa O <sub>2</sub> 24 horas (DE)	44 (16)	48 (16)	0.50
Sat de O <sub>2</sub> 24 horas % (DE)	74 (20)	72 (20)	0.86
PH a las 48 horas. (DE)	7.30 (0.08)	7.35 (0.18)	0.033
PaO <sub>2</sub> 48 horas (DE)	77 (20)	83 (26)	0.58
Sat de O <sub>2</sub> 48 horas % (DE)	92 (5)	95 (4)	0.59
Días de Ventilación. Fase I	22 (18)	22 (12)	0.10
Días de Ventilación. Fase II	13 (12)	8 (6)	0.003
Días de Ventilación. Fase III	30 (28)	23 (15)	0.050
Días totales de O <sub>2</sub>	64 (36)	52(24)	0.012
Días de estancia hospitalaria	74 (37)	59 (19)	0.003

Para análisis de variables numéricas se utilizó t de Student (Tabla 6), se observó una mejoría significativa en el pH sanguíneo a las 48 horas a favor del grupo de estudio. No se encontró diferencia en el promedio de días de estancia en Fase I entre grupos la cual fue de 22 días, pero si hubo diferencia estadísticamente significativa en los días promedio de estancia en fase II en el grupo de estudio, permaneciendo un promedio 8 días en esta fase de ventilación comparados con 13 días en grupo control ( $p= 0.003$ ), en fase III con un promedio de estancia de 23 días grupo de estudio Vs 30 días promedio grupo control ( $p= 0.050$ ). Por lo tanto los RNP del grupo intervención fueron destetados del uso de O<sub>2</sub> 12 días antes que los del grupo control, lo cual representa una diferencia estadísticamente significativa (52 días Vs 64 días promedio grupo estudio/control respectivamente). Lo cual a su vez se vió reflejado en la diferencia en el promedio de días de estancia hospitalaria, igual a favor del grupo intervención, egresándose 15 días antes que los del grupo control (estancia hospitalaria promedio 59 Vs 74 días grupo intervención/control respectivamente  $p=0.012$ ).

---

---

**TABLA 7. DEFUNCIONES EN GRUPOS DE ESTUDIO**

<b>DEFUNCIONES</b>	<b>Grupo control</b>	<b>Grupo intervención</b>
<b>NO</b>	<b>35 (85.4%)</b>	<b>14 (93.3%)</b>
<b>SI</b>	<b>6 (14.6%)</b>	<b>1 (6.7%)</b>
<b>Total</b>	<b>41 (100%)</b>	<b>15 (100%)</b>

Durante el estudio fallecieron 7 recién nacidos, de los cuales 14.6% corresponden al grupo control (6/56) y 1 al grupo intervención con el 6.7% (1/56)  $p=0.42$ , no hay incremento del riesgo de mortalidad comparado con la técnica convencional es decir la ya utilizada en el hospital para tratamiento de SDR ( $p= 0.66$ , RR 0.85, IC 0.60-1.2). (Tabla 7)

Lo que determina que la nueva maniobra o intervención es segura al no incrementar el riesgo de mortalidad.

---

---

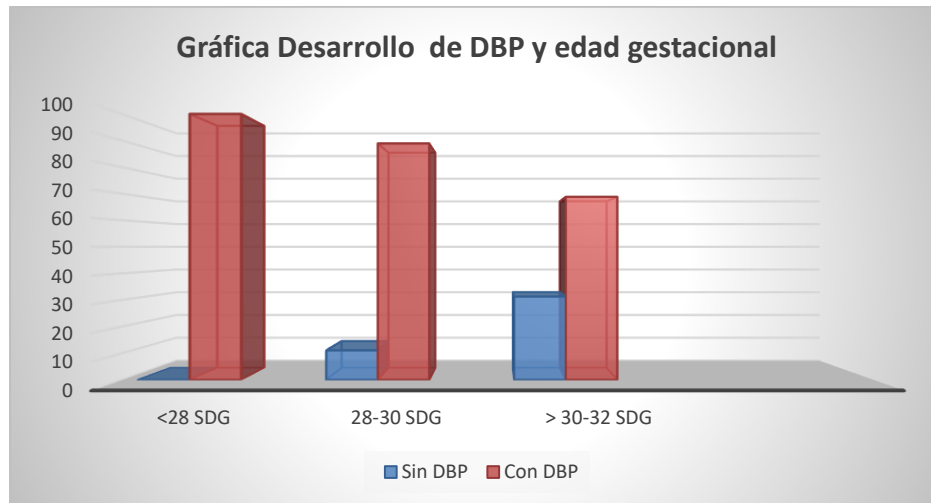
## CORRELACIONES

Al estratificar la edad gestacional y correlacionar con el desarrollo de DBP, se encontró que el 100% de los recién nacidos menores de 28 SDG desarrollaron algún grado de DBP, el 88.9% de los recién nacidos de 28 a 30 SDG y el riesgo disminuye en el grupo de 30 a 32 SDG a 68.8%. (Tabla 8). Es decir a menor edad gestacional mayor riesgo de desarrollar DBP.  $p=0.035$  (Gráfica 7)

**TABLA 8. DESARROLLO DE DBP Y EDAD GESTACIONAL**

Desarrollo de DBP	< 28sdg	28 a 30sdg	>30 a 32sdg
No	0	2 (11.1%)	5 (31.3%)
Si	<b>16 (100%)</b>	<b>16 (88.9%)</b>	<b>11 (68.8%)</b>
Total	16 (100%)	18 (100%)	16 (100%)

**GRÁFICA 7. CORRELACIÓN ENTRE EDAD GESTACIONAL Y DESARROLLO DE DBP**



De igual forma se puede observar que los RNP menores de 28 SDG tienen significativamente mayor probabilidad de desarrollar DBP grave comparados con los RNP mayores de 30 SDG 62.5% Vs 12.5% ( $p=0.013$ ) (Tabla 9).

**TABLA 9. EDAD GESTACIONAL Y RIESGO DE DESARROLLO DE DBP**

Desarrollo de DBP	< 28sdg	28 a 30sdg	>30 a 32sdg
Sin DBP	0%	11.1%	31.3%
Leve	6.3%	27.8%	<b>37.5%</b>
Moderada	31.3%	<b>33.3%</b>	18.8%
Grave	<b>62.5%</b>	27.8%	12.5%

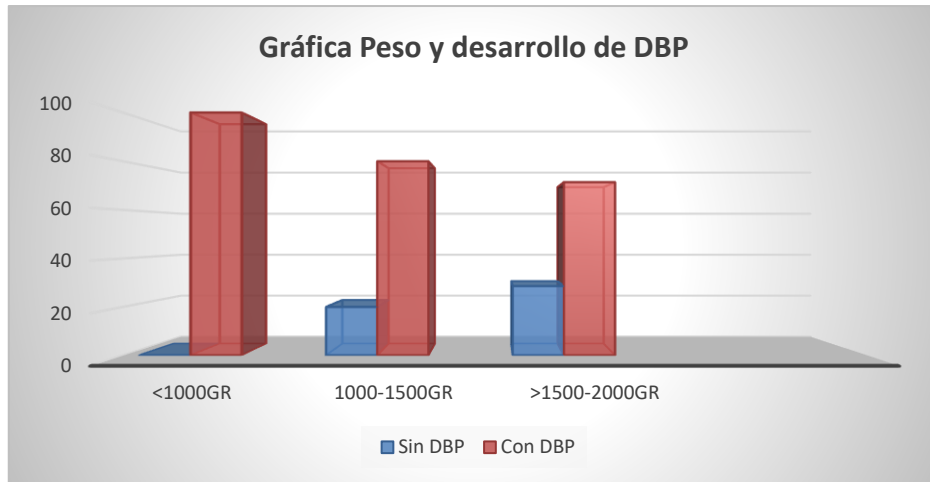
Al hacer correlación entre peso y desarrollo de DBP se encontró de igual forma que el 100% de los recién nacidos menores de 1000grs desarrolló algún grado de DBP y el riesgo disminuye en los mayores de 1500 grs a 71.4%. Es decir los menores de 1000 grs tienen significativamente mayor riesgo de displasia que los mayores de 1500grs ( $p= 0.033$ )

**TABLA 10. PESO AL NACER Y RIESGO DE DBP**

Desarrollo de DBP	< 1000grs	1000 a 1500grs	>1500 a 2000grs
No	0	5 (20%)	2 (28.6%)
Si	<b>18 (100%)</b>	<b>20 (80%)</b>	<b>5 (71.4%)</b>
Total	18 (100%)	25 (100%)	7 (100%)



**GRÁFICA 8. PESO AL NACER Y RIESGO DE DBP**



Al realizar correlación entre la aplicación prenatal de esteroides y el desarrollo de DB, en este estudio se pudo determinar que el 17.6% de los RNP con EMP completo no desarrolló DBP en tanto que el 100% de los que recibieron un esquema incompleto la desarrolló, así mismo se puede observar que un gran porcentaje de los RN cuyas madres no recibieron esteroides prenatales desarrolló DBP (80%). Por lo tanto en este estudio se encontró que la aplicación de EMP incompleto es prácticamente ineficaz en la prevención de DBP (Tabla 10).

**TABLA 10. ESTEROIDES PRENATALES Y DESARROLLO DE DBP**

Desarrollo de DBP	EMP No recibió	EMP incompleto	EMP completo
<b>No</b>	4 (20%)	0	3 (17.6%)
<b>Si</b>	<b>16 (80%)</b>	<b>13 (100%)</b>	14 (82.4%)
<b>Total</b>	20 (100%)	13 (100%)	17 (100%)

No hubo diferencia en este estudio en el desenlace de DBP y la técnica de aplicación de surfactante utilizada, sin embargo llama la atención que fue más frecuente en los RN que recibieron surfactante a través de técnica INSURE, seguido de los que fueron intubados (IOT) y discretamente menor cuando se utilizó técnica LISA.

**TABLA 11. TÉCNICA DE APLICACIÓN DE SURFACTANTE Y RIESGO DE DBP**

Desarrollo de DBP	LISA	INSURE	IOT DIRECTA
<b>No</b>	3 (15.8%)	0	4 (13.8%)
<b>Si</b>	16 (84.2%)	2 (100%)	25 (86.2%)
<b>Total</b>	19 (100%)	2 (100%)	29 (100%)

No hubo relación entre el antecedente de corioamnioitis y el desarrollo de DBP en este estudio ( $p= 0.79$ ) (Tabla 12).

**TABLA 12. CORIAMNIOITIS MATERNA Y RIESGO DE DBP**

Desarrollo de DBP	Corioamnioitis NO	Corioamnioitis SI
<b>No</b>	6 (12.8%)	1 (33.3%)
<b>Si</b>	41 (87.2%)	2 (66.7%)
<b>Total</b>	47 (100%)	3 (100%)

---

---

## DISCUSIÓN

La displasia broncopulmonar, es una enfermedad pulmonar crónica como consecuencia de múltiples factores, sigue constituyendo una de las secuelas más frecuentes de la prematuridad, aun cuando existe una tendencia a disminuir su incidencia, debido a la disminución en la exposición a la inflamación del feto y del recién nacido prematuro, uso de menores concentraciones de oxígeno desde el nacimiento, uso menos invasivo de la asistencia respiratoria y mejora en el estado nutricional de los recién nacidos más inmaduros, en especial los que nacen con peso inferior a 1.000grs. (Sánchez. M, 2013) Sin embargo esta tendencia a disminuir la incidencia no se observa en todos los casos como por ejemplo en el Hospital de la Mujer que lejos de disminuir pareciera que aumenta, debido al aumento en la sobrevivencia de recién nacidos con prematuridad extrema que se reciben en esta unidad con un total de nacimientos durante el periodo de estudio de 4617 recién nacidos de los cuales 937 (20.5%) son prematuros menores de 37 sdg y 56 (5.9%) fueron menores de 32 sdg con administración de surfactante y surfactante budesonide incluidos en el estudio. (16)

En el estudio se incluyen variables demográficas que se estudiaron con la finalidad de identificar características entre los recién nacidos con DBP, el sexo predominante en el estudio fue el sexo femenino en ambos grupos con el 62.5%, que coincide con los datos obtenidos en el estudio de García, E. (2017), con predominio del sexo femenino con 63%. (17)

De acuerdo con, Stoll, (2015) los partos por cesárea aumentaron notablemente de 1993 a 2005 de un 44% a un 62% con significancia estadística. El aumento fue inversamente proporcional a la edad gestacional, con mayores aumentos anuales relativos entre los bebés de menor edad gestacional, este resultado coincide con la información obtenida en el presente estudio en donde el 80.5% en el grupo control y el 86.5% grupo intervención al nacimiento fue por cesárea. (18)

Pérez. M (2006), menciona que, uno de los factores de riesgo neonatal que se asocia con enfermedad de membrana hialina y SDR es el valor de APGAR bajo al primer minuto de vida extrauterina, una calificación de APGAR menor a siete al minuto de vida se asoció con incremento de 18 veces más en la frecuencia de enfermedad de membrana hialina; en este sentido, varios autores también han reportado una considerable fuerza de asociación.

---

Esto lo podemos transpolar al presente grupo de estudio, en donde se encontró que un alto porcentaje de recién nacidos presentaron APGAR bajo al nacimiento. En el grupo control APGAR 1-8 con una media de 6.02 en comparación con el grupo intervención con APGAR 3-8 con media 6.20. (19)

La coriamnioitis es una infección frecuente en el embarazo, que suele complicarse con diversas patologías perinatales, entre las que se encuentran: parto pretérmino, infecciones postparto, sepsis y muerte perinatal; de las complicaciones neonatales, las más frecuentes son: prematuridad, sepsis neonatal, choque séptico, neumonía, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrosante. La incidencia de coriamnioitis disminuye a medida que progresa la gestación, siendo más frecuente en embarazos pretérmino. (Romero 2013). Esta información difiere con lo encontrado en el estudio ya que el antecedente de coriamnioitis materna no fue frecuente en el grupo de estudio, solo dos casos del grupo control y un caso del grupo intervención lo presentaron con un 4.9% VS 6.7% respectivamente. La presencia o reporte de corioamnioitis fue muy bajo en ambos grupos. Dos de ellos desarrollo DBP (2/3) 66.7%, este bajo porcentaje de incidencia probablemente se relacione al manejo de antibiótico a la madre de forma oportuna prenatal. (20) Nuestros resultados coinciden a lo encontrado en el estudio de Zavaleta (2019), donde se observó que tanto la ruptura prolongada de membranas, como la coriamnioitis, no incidieron en la presencia de displasia broncopulmonar. Formas leves de coriamnioitis estimulan la maduración pulmonar y producción de surfactante con la liberación de corticoides, secundaria a respuesta al estrés. Sin embargo, en formas severas existe riesgo de síndrome de dificultad respiratoria y displasia broncopulmonar. (21)

Un bajo porcentaje de madres se aplicó esquema de maduración pulmonar completo con 42.1% en el grupo control y 33.3% en el grupo intervención. Mancilla (2016); refiere que dentro de las recomendaciones para aplicación de esteroides prenatales las mujeres con alto riesgo de presentar un parto prematuro deben ser transferidas a centros con experiencia en el manejo de SDR y se debe indicar un curso de betametasona prenatal a todas las mujeres en peligro de parto prematuro (23 a 34 SEG). Sin embargo esto no siempre es posible, debido al control prenatal inadecuado que va cada día más a la alza en nuestra población. (22) McDougall (2018) comenta que el tratamiento prenatal con glucocorticoides disminuye los volúmenes de tejido alveolar y facilita la maduración

---

pulmonar fetal, sin embargo, los mecanismos responsables son en gran parte desconocidos. La betametasona parece tener un mayor impacto sobre las cadenas laterales de Versican que el cortisol, debido a su impacto favorable, en el presente estudio el esteroide más frecuentemente utilizado fue betametasona 55.4% (31/56). (23)

En cuanto a la forma de instilación intratraqueal del factor surfactante en este estudio encontramos que la forma más frecuente de aplicación es mediante intubación directa, en el 60.7% seguida de la técnica LISA con el 35.7%, y cada vez más en desuso la técnica INSURE. Herting (2019) refiere que la “ventilación no invasiva y especialmente la aplicación de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) se ha convertido en estándar para el tratamiento de bebés prematuros con problemas respiratorios. LISA no es simplemente una técnica aislada procedimiento para la entrega de surfactante, sino más bien parte de un enfoque integral no invasivo que respalda el concepto de una transición suave a lo extrauterino, lo que permite que los lactantes prematuros se beneficien de la ventajas de la respiración espontánea.”, afortunadamente es una técnica cada vez más habitual en nuestro entorno con un 35.7%, consideramos que el alto porcentaje de intubación directa en este estudio 60.7% se asocia a que en el Hospital de la Mujer se recibe gran cantidad de pacientes críticos con prematuridad extrema y comorbilidades. (24)

Chen (2019) describe que estudios previos demostraron que la instilación intratraqueal de budesonida, utilizando surfactante como vehículo; reduce significativamente la incidencia de DBP o muerte. Su estudio proporciona evidencias in vitro e in vivo de que el tensoactivo suplementado con budesonida es biofísica y químicamente estable sin efectos adversos durante la administración. Dentro de los efectos secundarios inmediatos reportados en el estudio durante la instilación de surfactante/budesonide intratraqueal, encontramos que la regurgitación fue el efecto secundario que se presentó con mayor frecuencia en el estudio con 2 casos (3.6%), y desaturación en 1 caso (1.8%), probablemente asociado a la velocidad de la administración del surfactante. (25)

La administración intratraqueal de budesonida con surfactante poco después del nacimiento es una intervención simple que proporciona una oportunidad única de utilizar una terapia eficaz para la prevención de DBP específicamente dirigido al pulmón del recién nacido y minimiza los riesgos de efectos adversos de los esteroides sistémicos (Bancalari, 2016). (26) Yeh y col. (2016) encontró una reducción significativa en la incidencia de DBP

---

o muerte después de la administración de budesonida: tensioactivo en comparación con el tensioactivo solo. Postula que la entrega de la terapia combinada al comienzo de la enfermedad puede desbloquear el estímulo antiinflamatorio para prevenir DBP. (27)

De acuerdo a la evolución ventilatoria se encontró que hay una mejoría significativa en el PH de las 48 horas con respecto al de las primeras 24 horas en ambos grupos de estudio, con mejoría en la Sat O<sub>2</sub>. En cuanto a los días de ventilación, en la fase II se destetan 5 días más rápidamente los de grupo intervención. En Fase III de ventilación el destete también es más rápido en el grupo intervención (7 días) con respecto al grupo control, con significancia estadística. Para el total de días de oxígeno, se muestra a favor del grupo intervención con 12 días menos de uso. En los días de estancia intrahospitalaria también se ve beneficiado el grupo intervención con un total de 59 días en comparación al grupo control con 74 días, con valor de  $p=0.012$  siendo este un valor estadísticamente significativo. Esta información coincide con lo descrito por Bassler 2015 en un estudio piloto aleatorizado y ciego con 116 recién nacidos de muy bajo peso al nacer que tenían síndrome de dificultad respiratoria severa y requerían ventilación mecánica poco después del nacimiento, la instilación intratraqueal temprana de budesonida usando surfactante como vehículo resultó en una presión media en las vías respiratorias significativamente menor el día 1 y el día 3 y un índice de oxígeno y PCO<sub>2</sub> significativamente más bajos durante los primeros 3 días en comparación con los niños del grupo de control que habían recibido surfactante sin corticosteroides. Se extubaron más bebés en el grupo de tratamiento que en los controles a la 1 y 2 semanas y el resultado combinado de muerte o enfermedad pulmonar crónica fue significativamente menor en el grupo de tratamiento que en el grupo control, en este estudio piloto no se observaron efectos adversos clínicamente significativos durante el estudio y en el momento de la evaluación de seguimiento a los 2-3 años de edad. (28)

En los recién nacidos de alto riesgo con una edad gestacional baja, la precisión predictiva de la exposición temprana acumulada de oxígeno suplementario se estabiliza a los 14 días, por lo tanto al incrementar este periodo esta exposición se asocia de forma independiente con desarrollo de DBP o muerte. (Wai. K, 2016) (29)

Otro estudio que concuerda con nuestros resultados es el de Ke, (2016), y con significancia estadística ( $P < 0.05$ ), donde, el tiempo de ventilación asistida fue más corto, en el grupo al

---

que se administró surfactante con budesonide en comparación al surfactante más esteroide inhalado o surfactante solo. (30)

Al hacer la correlación entre la edad gestacional y el desarrollo de DBP, se encontró que el 100% de los recién nacidos menores de 28sdg desarrollaron DBP, el 88.9% de los recién nacidos entre 28-30sdg desarrollaron algún grado de DBP, mientras que la incidencia disminuye en el grupo de 30-32 sdg con el 68.8%. Es decir entre menor edad gestacional mayor riesgo de desarrollar DBP. Al correlacionar peso y desarrollo de DBP encontramos que el 100% de los recién nacidos menores de 1000grs desarrollo DBP. Lo anterior coincide con lo descrito en la literatura por Zavaleta (2019) en donde la prematurez extrema y el peso extremadamente bajo al nacer se establecieron como factores de riesgo de displasia broncopulmonar. La edad gestacional y el peso al nacimiento son inversamente proporcionales a su incidencia y severidad. Estudios previos sostienen que el bajo peso y la menor edad gestacional son factores cruciales para el desarrollo de esta enfermedad, debido al desarrollo estructural pulmonar aún incompleto, alveolos con baja distensibilidad en relación con sus vías aéreas con gran distensibilidad; mayor permeabilidad alveolocapilar, menor actividad enzimática antioxidante y de antiproteasas, lo que incrementa la susceptibilidad del pulmón a lesiones que limitan la función pulmonar y la capacidad de los tejidos para reparar los daños. (21)

---

## CONCLUSIONES

- La administración de budesonida utilizando como vial surfactante en recién nacidos prematuros fue efectiva al disminuir el grado de severidad de DBP.
- El uso de surfactante / budesonida disminuyó significativamente los días de permanencia en ventilación mecánica y los días de oxígeno suplementario
- Los RN tratados con surfactante / budesonida tuvieron significativamente menor estancia hospitalaria lo que representa menor gasto hospitalario
- Al haber menor incidencia de DBP Grave por esta maniobra el egreso hospitalario se facilita al no requerirse O<sub>2</sub> para uso domiciliario.
- La aplicación de esquema de esteroide prenatal incompleto es prácticamente ineficaz comparado con el casi 20% de eficacia en la prevención de DBP cuando se aplica esquema completo.
- Hubo consistencia en nuestro estudio al comprobar que los principales factores de riesgo para el desarrollo de DBP son la prematurez, el peso bajo, la ventilación mecánica así como el uso prolongado de O<sub>2</sub>



---

## **FORTALEZAS Y DEBILIDADES**

Al inicio del proyecto se planeó realizar estudio clínico aleatorizado, sin embargo debido a ciertas circunstancias, no fue posible realizar la aleatorización de manera planeada, teniendo como obstáculos principales, el cambio de seguro popular a INSABI, teniendo escases en el mes de enero y febrero de Factor Surfactante Exógeno, y posteriormente de Budesonide, teniendo que hacer la compra de forma personal de este último por el investigador, así mismo la escases de personal y la falta de cooperación de algunos médicos adscritos para la realización del proyecto, por lo que no fue posible la selección de pacientes como estaba previsto esto nos impidió completar la muestra deseada.

No encontramos eventos adversos inmediatos severos durante la administración de surfactante / budesonide, aunque se podría dar seguimiento por la consulta externa a todos los recién nacidos para determinar eventos adversos posteriores, así como seguimiento neurológico, cognitivo y pulmonar.

Es necesario realizar estudios similares, con un tamaño de muestra mayor, aunque como estudio piloto, los resultados obtenidos de nuestra investigación son muy alentadores, coincidiendo en muchos aspectos con lo descrito por la literatura, siendo una medida promisoría para prevención de DBP.

---

## ASPECTOS ÉTICOS

Los autores del siguiente estudio consideramos que el estudio fue factible, ya que el Hospital de la Mujer cuenta con los recursos e infraestructura necesarios, financiado actualmente por INSABI, para la atención habitual de los pacientes.

Teniendo en cuenta que la DBP, es la primera causa de morbilidad respiratoria, en el recién nacido prematuro y que es un problema de salud pública de importancia, consideramos que es un gran paso hacia la prevención y disminución de la incidencia de DBP. Los posibles efectos secundarios reportados en la literatura por la administración simultánea de surfactante + budesonide endotraqueal son de riesgo mínimo y no ponen en riesgo la vida ni la salud de los recién nacidos que recibieron dicho tratamiento y los posibles resultados beneficiarían a los posibles efectos secundarios.

El presente estudio de investigación siguió los lineamientos éticos establecidos por los principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Ley General de salud en materia de investigación para la salud y el Reglamento para la investigación en seres humanos.

Títulos segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Artículo 13, Artículo 14. Artículo 15 y Artículo 16.

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Se clasifica con la siguiente categoría:

II. Investigación con riesgo mínimo:

Capítulo VI de la Investigación en órganos, tejidos y sus derivados. Art. 59.

Este tipo de estudio constará de Consentimiento Informado firmado de autorización de los padres y dos testigos. Se presentó al comité de Ética e Investigación del Hospital General Sur "Eduardo Vázquez Navarro", aceptado.

## **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Fecha: \_\_\_\_\_

Yo \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad, que acudo al Hospital de la Mujer, para resolución del embarazo, teniendo como parentesco \_\_\_\_\_ acepto de manera voluntaria que se incluya a \_\_\_\_\_ como sujeto de estudio en el proyecto de investigación denominado: “Eficacia de Surfactante/Budesonida Intratraqueal en la prevención de Displasia Broncopulmonar en recién nacidos prematuros” Estudio clínico aleatorizado. Teniendo por entendido que la displasia broncopulmonar es una de las secuelas más importantes de la prematuridad, según el grado de severidad se asocia a hospitalizaciones prolongadas, alteraciones en el neurodesarrollo, insuficiencia cardiorrespiratoria y mayor riesgo de mortalidad. El propósito de este estudio es establecer si con la administración de Surfactante/Budesonida dentro de las primeras 4 horas de vida se disminuye el riesgo de Displasia Broncopulmonar y/o el grado de severidad. La Budesonida es un corticoesteroide cuya acción antiinflamatoria es bien conocida, otra de sus funciones importantes a nivel pulmonar es la de facilitar la maduración pulmonar, utilizando como vial para la administración intratraqueal al Surfactante exógeno que disminuye el riesgo de colapso de los alveolos. Los efectos adversos que se han descrito para este procedimiento son: regurgitación, bradicardia, desaturación. Se elegirán de forma aleatoria a los pacientes para el grupo control y para el grupo intervención. Me explican que tengo el derecho y la garantía de recibir respuesta y aclaración en caso de dudas en cuanto a la investigación, que tengo la libertad de retirar del estudio al recién nacido sin que esto repercuta en su salud y en el seguimiento de su tratamiento, conozco y entiendo que la información será confidencial; por último, si existen gastos adicionales serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

Mi participación consiste en:

1. El consentimiento para realizar una historia clínica y una encuesta anónima.
2. Mi aprobación para administrar intratraqueal surfactante/budesonida como manejo para SDR en recién nacidos, dosis 100mg/kgdo más 0.25mcg/kgdo respectivamente.
3. La participación es voluntaria y el tratamiento o atención que reciba no se verá afectado si decide no participar en este estudio.
4. En caso de que acepte, la información que proporcione se utilizará de forma confidencial y para propósitos exclusivos de la investigación científica. Bajo ninguna circunstancia podrá esta información ser objeto de transacción comercial o similar.
5. Además, estoy en libertad de retirarme cuando: lo considere conveniente, si no estoy de acuerdo con el estudio o si tengo algún impedimento social, cultural o religioso.
6. El entrar a participar en esta investigación no se genera un beneficio económico.
7. Los resultados del estudio se darán a conocer una vez finalizado el proceso de la investigación, mediante la entrega de un trabajo escrito en la institución sede.

---

8. Puedo realizar las preguntas que considere pertinentes en cualquier momento del estudio.

9. Los efectos secundarios que se han descrito son desaturación, bradicardia y regurgitación, los cuales son transitorios.

10. Este consentimiento informado deberá ser evaluado y aprobado por el comité de Ética e Investigación del Hospital General Sur "Eduardo Vázquez Navarro".

11. Para cualquier información puedo dirigirme con la médico residente Dra. Lesly Vianey Sifuentes Hernández con número de localización 771-20-700-27.

Habiendo sido enterado(a) del contenido de la presente y resueltas todas mis inquietudes acerca de la investigación.

Acepto participar en este estudio.

Nombre \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Acepto la participación en el estudio con título: "Eficacia de Surfactante/Budesonida Intratraqueal en la prevención de Displasia Broncopulmonar en recién nacidos prematuros" Estudio clínico aleatorizado. Se me han explicado riesgos y beneficios con respecto a mi bebé.

Firma: \_\_\_\_\_

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Firma

Firma

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Parentesco

Parentesco

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



## ANEXO 1



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS TOCOCIRUGÍA:

**“Eficacia de Surfactante /Budesonida Intratraqueal en la prevención de Displasia Broncopulmonar en recién nacidos prematuros en el Hospital de la Mujer de Puebla”**

<b>RN:</b>					
<b>NOMBRE DE LA MADRE:</b>					
<b>FECHA DE NACIMIENTO:</b>			<b>HORA DE NACIMIENTO:</b>		
<b>VÍA DE NACIMIENTO:</b>			<b>INDICACIÓN:</b>		
<b>DIAGNÓSTICO:</b>					
<b>APGAR:</b>		<b>SA:</b>		<b>CAPURRO:</b>	
<b>GASOMETRIA ARTERIAL:</b>					
1ER: PH:	PCO2:	PO2:	HCO3:	LACTATO:	SATO2:
24H: PH	PCO2:	PO2:	HCO3:	LACTATO:	SATO2:
<b>PESO:</b>		<b>TALLA:</b>		<b>PC:</b>	
<b>APLICACIÓN DE SURFACTANTE:</b>			<b>GRADO DE EMH POR RX:</b>		
GRUPO: CONVENCIONAL ( ) INTERVENCION ( )					
TECNICA IOT ( ) INSURE ( ) LISA ( )					
<b>EFFECTOS ADVERSOS DURANTE ADMINISTRACION:</b> SI ( ) NO ( )					
DESATURACION ( ) REGURGITACION ( ) BRADICARDIA ( )					
<b>FASE DE VENTILACION:</b> FASE I ( ) FASE II ( ) FASE III ( )					
<b>ANTECEDENTE DE CORIO MATERNA</b> SI ( ) NO ( )					
<b>RN REFERIDO Y/O TRASLADO A :</b> UCIN ( ) UTIN ( ) OTRA UNIDAD ( )					



## ANEXO 2

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS BRONCODISPLASIA PULMONAR

**“Eficacia de Surfactante /Budesonida Intratraqueal en la prevención de Displasia Broncopulmonar en recién nacidos prematuros en el Hospital de la Mujer de Puebla”**

<b>RN:</b>		
<b>GRUPO: INTERVENCION ( ) CONVENCIONAL ( )</b>		
<b>SEMANA DE SEGUIMIENTO:</b>		
DIA 7 ( ) DIA 14 ( ) DIAS 21 ( ) DIA 28 ( ) SEMANA 36 ( ) ALTA ( )		
<b>FASE DE VENTILACION:</b>		
FASE III ( )	DIAS DE USO:	SAT O <sub>2</sub> :
FASE II ( )	DIAS DE USO:	SAT O <sub>2</sub> :
FASE I ( )	DIAS DE USO:	SATO <sub>2</sub> :
<b>DESTETE O PROGRESIÓN DE OXIGENO:</b>		
<b>TOTAL DE DIAS DE USO DE OXIGENO:</b>		
<b>DIAS DE EIH:</b>		
PESO:	TALLA:	PC:
<b>DISPLASIA BRONCOPULMONAR:</b>		
DIA 28 ( ) 36 SDGc ( ) ALTA ( )		
<b>LEVE:</b>		
<b>MODERADA:</b>		
<b>SEVERA:</b>		
<b>FALLECIMIENTO: SI ( ) NO ( )</b>		

---

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Sola, A. et al. (2018). Recomendaciones del VIII Consenso Clínico de SIBEN para la Displasia Broncopulmonar. *NewReviews*, 19(11), 712-734.
2. -Álvarez, M. et al. (2018). Preventing bronchopulmonary dysplasia: new tools for an old challenge. *Pediatric Research*, 85, 432-441. Recuperado de <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0228-0>.
- 3.-Roberts, J. et al. (2016). Pharmacokinetics of Budesonide Administered with Surfactant in Premature Lambs: Implications for Neonatal Clinical Trials. *Curr Clin Pharmacol*, 11(1), 53-61. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5716806/>.
4. -Mandell, E. Kratimenos, P. Abman, S. Steinhorn, R. (2019). Drugs for the Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*, 46 (2), 291-310, Recuperado de DOI: 10.1016 / j.clp.2019.02.011
- 5.- Hascoët, J. et al. (2018). Review shows that using surfactant a number of times or as a vehicle for budesonide may reduce the risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Pædiatrica*, 107, 1140–1144. 2019, Recuperado de [doi.org/10.1111/apa.14171](https://doi.org/10.1111/apa.14171)
- 6.-Cheong, J. Doyle, L. (2019). Long-term effects of postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia: Balancing the risks and benefits. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 24(3), 197-201, Recuperado de [doi.org/10.1016/j.siny.2019.03.002](https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.03.002).
- 7.-Pizarro, E. Oyarzún, A. (2016). ACTUALIZACIÓN EN DISPLASIA BRONCOPULMONAR. BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA UPDATE. *Neumol Pediatr*, 11(2), 76 - 80. 2019, Septiembre, Recuperado de <https://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2017/07/actualizacion-displasia.pdf>.
- 8.-Bassler, D. (2015). Inhalation or instillation of steroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*, 107(4), 358-9. 2019, Recuperado de doi: 10.1159/000381132
- 9.-Wang, Y. Zhang, H. Fan, Q. Neal, C. Zuo, Y. (2012). Biophysical interaction between corticosteroids and natural surfactant preparation: implications for pulmonary drug delivery using surfactant as a carrier. *Soft Matter*, 8(2), 504-511, Recuperado de <https://doi.org/10.1039/C1SM06444D>

- 
- 10.-Jensen, E. (2019). Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: A Summary of Evidence-Based Strategies. *Neoreviews*, 20(4), 189-201, Recuperado de doi: 10.1542/neo.20-4-e189.
- 12.-Barrette. A, Roberts. J, Chapin. C, Egan. E, Segal. M, Oses-Prieto. J, Chand. S, Burlingame. A, & Ballard. P. (2016 June 01,). Antiinflammatory Effects of Budesonide in Human Fetal Lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 55(5), 623-632. Recuperado de doi: 10.1165/rcmb.2016-0068OC
- 13.-Zhang et al.. (2017). Airway administration of corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 17, 207. Recuperado de DOI 10.1186/s12890-017-0550-z.
- 14.- Filippone. M, Nardo. D, Bonadies. L, Salvadori. S, Baraldi. E,. (2019 Jul). Update on Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol*, 36(S 02):, S58-S62. Recuperado de doi: 10.1055/s-0039-1691802.
- 15.-Acevedo. S et al. (2018, Septiembre). Efectos de los esteroides como inductores de maduración pulmonar en restricción del crecimiento intrauterino. Revisión sistemática. *Perinatología y Reproducción Humana*, Volume 32(3), 118-126. Recuperado de doi.org/10.1016/j.rprh.2018.07.003
- 16.-Sánchez. M, Moreno. J, Botet. F, Fernández. J, Herranz. G, Rite. S, Salguero. E,& Urcelaya. E. (2013 Octubre). Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *AnPediatr(Barc)*, 79(4). 262.e1-262.e6.Recuperado de DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.02.003
- 17.-García. E, García. H, Angulo. E, et al. (2017). Perfil epidemiológico de prematuros con displasia broncopulmonar en tercer nivel de atención. *Rev Med MD*;8.9(4):171-176.
- 18.-Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Tendencias en las prácticas de atención, morbilidad y mortalidad de los recién nacidos extremadamente prematuros, 1993-2012. **JAMA**. 2015; 314 (10): 1039–1051. doi: 10.1001 / jama.2015.10244
- 19.- Pérez. M, Blancas. J, Ramírez. V. (2006). Enfermedad de membrana hialina: mortalidad y factores de riesgo maternos y neonatales. *Ginecol Obstet Mex*;74(07):354-359.



- 
- 20.- Romero. S, Ortega. M, & Galván. R. (2013 Octubre/Diciembre). Riesgo de sepsis neonatal temprana en recién nacidos de madre con corioamnionitis. Estudio de casos y controles. *Perinatol. Reprod. Hum.*27(4), 217-221.
- 21.-Zavaleta. F, Concepción. L, Concepción. M, et al. (2019). Factores de riesgo y displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer. *Rev Cubana Pediatr.*;91(1):1-16.
- 22.-Mancilla. J, Villanueva. D, Avila. R, Dies. P, Ibarra. D, Olivares. D, & Velazquez. Nora, (2016). Libro 2 Insuficiencia respiratoria neonatal Edición revisada y actualizada. México. Intersistemas
- 23.-McDougall. A & Fosang. A, Faggian. J, Wallace. M, Crossley. K, Cole. T, Hooper. S, (2018 Aug 20). Glucocorticoids influence versican and chondroitin sulphate proteoglycan levels in the fetal sheep lung. *Respir Res*, 19(1), 155. doi: 10.1186/s12931-018-0854-4
- 24.-Herting E, Härtel C, Göpel W. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019;104:F655–F659. Recuperado de doi:10.1136/archdischild-2018-316557
- 25.-Chen. C, Chang. C, Chao. C, Wang. M & Yeh. T. (2019 jun 17). Biophysical and chemical stability of surfactant/budesonide and the pulmonary distribution following intra-tracheal administration. *DRUG DELIVERY*, 26(1), 604-611. Recuperado de <https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1618418>
- 26.-Bancalari, E. JaiN.D. M.D. (2016 January ). Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Are Intratracheal Steroids with Surfactant a Magic Bullet?. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193, 12-13.
- 27.-Yeh. TF, Chen. CM, Wu. SY, Husan. Z, Li. TC, Hsieh. WS, Tsai. CH, Lin. HC, (2016). Shaken or Stirred? Evaluating the combination of budesonide– surfactant for survival free of bronchopulmonary dysplasia. *J Respir Crit Care Med*, 193(1), 86-95. PMID: 26351971
- 28.-Bassler D. (2015). Inhalation or instillation of steroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*, 107(4): 358-9. Recuperado de doi: 10.1159/000381132.
- 29.-Wai. K, Kohn. M, Ballard. R, Rogers. E, & Keller. R. (2016 OCTOBER 01). Early Cumulative Supplemental Oxygen Predicts Bronchopulmonary Dysplasia in High Risk Extremely Low Gestational Age Newborns. *The Journal of Pediatrics*, Volume 177, P97-102.E2. Recuperado de doi: 10.1016/j.jpeds.2016.06.079

---

30.-Ke. H, Kui Li. Z, Ping Yu. X, Zhen Guo. J, 2016 May. Efficacy of different preparations of budesonide combined with pulmonary surfactant in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: A comparative analysis. Chinese journal of contemporary pediatrics, 18(5), 400-404. Recuperado de DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.05.005.