



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
AREA ACADEMICA DE MEDICINA**

**SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO
HOSPITAL GENERAL PACHUCA**



PROYECTO TERMINAL

“Administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación”

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

QUE PRESENTA LA MÉDICA CIRUJANA

VIOLETA HERNÁNDEZ ÁNGELES

**M.C ESP. MARCO ANTONIO TORRES MORALES
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA
ASESOR DEL PROYECTO TERMINAL**

**DRA. EN C. JEANNETT ALEJANDRA IZQUIERDO VEGA
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

**DR. EN C. MANUEL SÁNCHEZ GUTIÉRREZ
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2020

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO:

“Administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación”

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

QUE SUSTENTA LA MÉDICA CIRUJANA

VIOLETA HERNÁNDEZ ANGELES

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, OCTUBRE DEL 2020

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MEDICAS

DRA. EN C. JEANNETT ALEJANDRA IZQUIERDO VEGA
ASESORA METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

DR. EN C. MANUEL SÁNCHEZ GUTIÉRREZ
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

M.C. ESP. MARIO ALBERTO TENORIO PASTRANA
DIRECTOR DE UNIDADES MEDICAS ESPECIALIZADAS
Y DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA
DIRECTOR DE ENSEÑAZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. MARCO ANTONIO TORRES MORALES
PROFESOR TITULAR DE LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA
ASESOR CLÍNICO

Agradecimientos

Gracias a Dios por permitirme tener a mi familia, y a la vida por que cada día me demuestra lo hermosa que es.

Gracias a mi mamá y a mi papá por siempre apoyarme en todo proyecto, a mis hermanos Ariel e Isai, por ser los mejores hermanos.

Gracias a mi jefe de servicio Dr. Marco Antonio Torres, por su apoyo.

Gracias a mis asesores del proyecto terminal Dra. Izquierdo, Dr. Sánchez, Dr. Muñoz.

Gracias a todos mis maestros.

INDICE

I. Introducción	6
II. Antecedentes	7
III. Justificación	14
IV. Objetivos	15
V. Planteamiento del problema	16
VI. Hipótesis	17
VII. Método	18
VIII. Marco Teórico	20
IX. Propuesta de solución	26
X. Análisis	27
XI. Conclusiones	32
XII. Recomendaciones	33
XIII. Sugerencias	34
XIV. Bibliografía	35
XV. Anexos	39

I. Introducción

En la última década ha mejorado la atención al recién nacido prematuro, por tanto, la sobrevida, con nuevas terapéuticas neonatales como el uso de surfactante artificial y diferentes modalidades de ventilación. Sin embargo, pese a los avances en la prevención y al tratamiento, la displasia broncopulmonar continua siendo la secuela más frecuentemente relacionada con los recién nacidos prematuros que sobreviven a los 28 días de vida.

Objetivo: Determinar si la administración temprana de budesónida usando surfactante como vehículo disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en niños menores de 32 semanas de gestación con síndrome de dificultad respiratoria meritoria de ventilación mecánica.

Metodología: Ensayo Clínico Controlado, aleatorizado, un ciego. Se administró a recién nacidos pretérmino con peso entre 750 y 1500g y con una edad gestacional <32 semanas de gestación con datos clínicos y radiografía de tórax compatible con Síndrome de dificultad respiratoria, surfactante y surfactante con budesónida. Se dividió en dos grupos: control (Surfactante) y el grupo de estudio (surfactante + budesónida). Al grupo control (Grupo A) se le administró 100mg por cada kilogramo de peso de surfactante, y al grupo de estudio (Grupo B) se le administró 100mg por cada kilogramo de peso de surfactante junto con 250mcg por kilogramo de peso de budesónida, y se les dio seguimiento hasta su egreso (mejoría o defunción).

Resultados: Durante el periodo de agosto de 2018 a julio de 2020 se incluyeron en el protocolo 123 recién nacidos que cumplieron los criterios, 63 en el grupo A (surfactante) y 60 en el grupo B (surfactante-budesónida). Encontrándose que a quien se le administra surfactante con budesónida y a quienes solo surfactante, no existe disminución significativa de la incidencia de displasia broncopulmonar 41,27% en grupo A vs 45% en grupo B (p 0.676).

Palabras clave: displasia broncopulmonar, síndrome de dificultad respiratoria tipo 1, surfactante, budesónida.

II. Antecedentes

La displasia broncopulmonar es una enfermedad crónica, consecuencia de múltiples factores, dado la inmadurez de la vía aérea provoca una disminución del crecimiento pulmonar y de los vasos pulmonares, dando lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable.

Entre los factores de riesgo y prevención para esta patología se encuentran los siguiente:

-Predisposición genética: influyen en la susceptibilidad, se ha encontrado que, si el primer gemelo presenta DBP, la probabilidad de que el segundo gemelo la presente también es del 65% y cuando no se diagnostica DBP en el primer gemelo, la probabilidad de que ocurra en el segundo gemelo es de sólo 8%¹.

-Prevención del parto pre término: con el uso de tocolíticos como ritodrine, nifedipino, indometacina².

-Evitar inflamación/infección prenatal y posnatal: no se ha demostrado que la corioamnionitis se asocie a un mayor riesgo de DBP³; sin embargo, la sepsis neonatal en un estudio prospectivo se observó que, en RN menores de 1500 gramos, se encontró que es una morbilidad asociada³.

-Uso de esteroides prenatales: su administración se asocia a una disminución de la severidad del síndrome de dificultad respiratoria y mortalidad neonatal⁴.

-Reanimación en la sala de partos: alto porcentaje de neonatos necesita maniobras de reanimación avanzada, se recomienda estabilización lo más fisiológica posible, evitando maniobras agresivas como intubación electiva, ventilación con picos de presión altos y uso no controlado del oxígeno².

-Utilización profiláctica y precoz del surfactante exógeno para el síndrome de dificultad respiratoria tipo 1^{5,6}.

-Restricción de líquidos y sodio en los primeros días de vida para evitar edema pulmonar, barotrauma, ya que en los primeros días los recién nacidos no tienen una adecuada uresis, es importante el balance hídrico negativo en los primeros

días, ya que el exceso de líquidos predispone a la persistencia o reapertura del ductus arterioso persistente¹

-Hiperoxia³: respuesta inflamatoria, ya que disminuye la alveolarización, ya que la persistencia de uso de oxígeno y a altas nivel, ocasiona mayor persistencia de la enfermedad, el daño celular se produce por la sobreproducción de metabolitos de oxígeno reactivos citotóxicos y un sistema antioxidante inmaduro del recién nacido.

-Optimización de la ventilación convencional: ventilación sincronizadas volúmenes corrientes bajo 4ml/kg y frecuencias elevadas para conseguir volumen minuto adecuado con la menor presión pico, permitiendo una moderada hipercapnia y evitando hipocapnia.

-Evitar desnutrición extrauterina ya que un factor de riesgo independiente para desarrollar DBP, tienen mayor incidencia¹.

Sin embargo; a pesar de que estas estrategias que han conseguido disminuir la DBP en prematuros mayores de 1500gramos, esta continúa siendo una patología de alto gasto para el sector salud, ya que el riesgo de desarrollar DBP se incrementa a medida que disminuyen el peso al nacer o la edad gestacional, siendo la primera causa de morbilidad respiratoria². Por lo que se ha buscado la utilización de fármacos para disminuir la inflamación pulmonar en prematuros.

La DBP debe sospecharse en todo recién nacido con deterioro progresivo e idiopático de la función pulmonar, con antecedente de prematurez, menor a 32SDG, y que haya cursado con SDR, en la exploración física podemos encontrar datos de dificultad respiratoria como taquipnea, tiraje intercostal. Se puede tomar radiografía de tórax sin embargo no se utiliza actualmente. Se puede dividir en 6 estadios⁷:

Figura 3.- Clasificación radiográfica actual de la displasia broncopulmar	
Grado	Descripción
1	Opacidades tenues no bien definidas que dan al pulmón apariencia de bruma.
2	Opacidades definidas, reticulolineales y localizadas centralmente
3	Extensas opacidades reticulolineales, extendidas hacia la periferia del pulmón con tendencia a coalescer en el centro.
4	Cambios quísticos definidos pero muy pequeños, además de los cambios del grado 3.
5	Áreas opacas, quísticas de igual volumen y quísticas de igual volumen y quistes mayores que en el grado 4
6	Mayor presencia de áreas quísticas que de áreas opacas. Pulmón con apariencia de bulla.

Podemos encontrar por gasometría arterial hipoxemia con retención de dióxido de carbono, con pH conservado por componente metabólico.

El tratamiento consiste en prevenir el daño pulmonar:

Pre natal: prevención de la DBP perinatal y hasta los 7 días de vida. Se enfocan en corticosteroides antenatales y postnatales, antioxidantes y otras estrategias antiinflamatorias. Un estudio retrospectivo demuestra que la DBP puede reducirse siendo cauteloso en el manejo de líquidos especialmente en los primeros cuatro días, manteniendo PaO₂ por debajo de 70 mmHg después del cuarto día y tratar la Persistencia del conducto arterioso (PCA) lo antes posible⁸. Pese a diversas estrategias solo la vitamina A tiene eficacia demostrada; sin embargo, no hay estudios que justifiquen la administración de esta de rutina⁹; Incluso se ha mencionado por fisiopatología molecular el reemplazo de la proteína relacionada a la hormona paratiroidea (PTHrP) podría prevenir la enfermedad, pero no hay estudios¹⁰.

Post natal: de los 7 a los 14 días de vida. El objetivo es detener el desarrollo de DBP. Limitar la inflamación y la acumulación de líquido intersticial mediante corticoesteroides inhalados, otros agentes antiinflamatorios y diuréticos¹⁰.

Diagnóstico: 28 +/- 7 días. Se utilizan corticoesteroides inhalados y sistémicos, agonistas betaadrenérgicos para controlar la hiperreactividad bronquial, retención de líquido pulmonar y el defecto de oxigenación¹⁰.

En estudios experimentales en monos nacidos prematuramente donde se emplean esteroides antenatales, surfactante posnatal, concentraciones bajas de oxígeno y una ventilación mecánica poco agresiva, se ha visto cómo ocurre un daño pulmonar caracterizado por una alteración en el desarrollo alveolar y capilar que se corresponde con lo que conocemos hoy como nueva DBP¹¹, cuya característica fundamental es la interrupción del crecimiento pulmonar distal que afecta tanto a la vía aérea como a los vasos sanguíneos, y que se manifiesta fisiológicamente como una reducción en la superficie de intercambio gaseoso con limitación funcional al ejercicio, hipertensión pulmonar y pobre tolerancia a las infecciones respiratorias¹¹.

El surfactante se encuentra en el pulmón de mamíferos y su función principal es disminuir la tensión superficial de los alveolos, evitando su colapso, en 1959, Avery y Mead, señalaron que el déficit de surfactante era la causa de la enfermedad hialina o síndrome de dificultad respiratoria tipo 1, en 1974, Kikkawa aisla y cultiva neumocitos tipo II, posteriormente en estudios en animales en 1980, Fujiwara utiliza surfactante de origen bovino vía intratraqueal con buenos resultados en el tratamiento de estos prematuros¹². El surfactante usado ampliamente en el mundo tiene su origen natural ya sea bovino o porcino y sintético, se emplea a dosis de 100mg/kg, de manera de profiláctica o de rescate, la primera se realiza en prematuros menores de 30 SDG dentro los primeros 30 minutos de vida, de rescate es en las primeras 6 horas de vida extrauterina en paciente que no mejoren su cuadro respiratorio⁵.

Por otro lado, tenemos el uso de esteroides, que, si bien se usa prenatal para la estimulación del surfactante, se ha intentado utilizar vía inhalación y

sistémica para disminuir DBP por sus efectos antiinflamatorios¹³, aunque no se tiene claro el mecanismo de la formación de DBP, la inflamación pulmonar juega un rol central en la patogenia. Se ha utilizado dexametasona sistémica para prevenir DBP la cual ha demostrado disminuir la incidencia de la enfermedad; sin embargo, no se sugiere su uso por los efectos adversos a largo plazo como discapacidad neurológica¹³.

También se han utilizado esteroides inhalados en prematuros sin embargo, su aplicación es desafiante y sus efectos son limitados¹⁴, por lo que se ha intentado buscar un método terapéutico que reduzca los efectos sistémicos de los esteroides y mantenga los efectos antiinflamatorios locales en el pulmón, por lo que se sugiere el uso de budesónida por su alto efecto antiinflamatorio local al suprimir citoquinas IL-8 y CCL2¹⁵, además de que su efecto puede permanecer hasta 8 horas después su aplicación junto al surfactante, pero no sola, otros estudios han demostrado que la farmacocinética de la budesónida se estima que entre un 5-10% puede permanecer hasta por 1 semana actuando localmente en los pulmones¹⁵.

Uso De Surfactante y Budesónida Endotraqueales

El principio para usar surfactante como vehículo está basado en el fenómeno físico, “efecto Marangoni”¹⁶, que se produce cuando hay un gradiente de tensión superficial que permite la transferencia de una masa al largo de una interfaz entre dos fluidos, es así que al instalar surfactante ayuda a que sea administrado el fármaco en este caso budesónida hasta la periférica del pulmón por el mecanismo de convección¹³.

En 2008 se realizó un estudio piloto realizado por Tsu F. Ye y cols. donde administraron budesónida endotraqueal usando surfactante como vehículo, en el estudio se incluyeron 116 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos: grupo budesónida más surfactante (60 pacientes) y grupo surfactante (56 pacientes)¹³. Los resultados reportados fueron favorables hacia el grupo budesónida más surfactante: niños fueron extubados en las primeras dos semanas, requirieron solo una dosis de surfactante, se reportó una mortalidad

baja y desarrollaron menos DBP, por lo que se demostró que usando estas dos sustancias mejoró significativamente el estado pulmonar de los recién nacidos, reduciendo la incidencia combinada de DBP/muerte, e incrementó el número de sobrevivientes sin DBP¹³. Posterior dieron seguimiento a los niños de dicho protocolo, en quienes se administró budesónida más surfactante hubo menos episodios de infecciones del tracto respiratorio por año, además entre su neurodesarrollo, desarrollo físico y desarrollo intelectual, no hubo diferencias entre los dos grupos. En este estudio se encontró que la vida de budesónida en plasma fue de 4.13 horas, lo que concluye que solo el 4% puede pasar a plasma por 8 horas¹³, además de postular que la pronta extubación podría ser el mejor factor para no desarrollar DBP.

Otro estudio en 2016 por Tsu F. Yeh, Chung M. Chen ¹⁷ y colaboradores publicaron un artículo en el cual detallan que entre el 1 de abril del 2009 y 1 marzo del 2013 estudiaron a todos los recién nacidos con dificultad respiratoria menores a 1500 gramos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) requiriendo ventilación mecánica, poco después del nacimiento fueron evaluados por elegibilidad para el estudio en tres centros terciarios: John H. Stroger. Jr. Hospital of Cook Country , National Taiwan University Hospital , Clinical Medical University Hospital, el número final para el análisis fue de 265, 131 en el grupo de intervención a los cuales se administró budesónida con factor surfactante intra traqueal y 134 en el grupo control los cuales solo recibieron factor surfactante, en este estudio demostraron que en RN de muy bajo peso de nacimiento con síndrome de dificultad respiratoria (enfermedad por déficit de surfactante) severa, la instalación intratraqueal de budesónida / surfactante redujo significativamente la incidencia de DBP ó muerte comparada con surfactante solo¹⁷. No se observaron efectos adversos serios¹⁷. Por lo que el uso de budesónida más surfactante fue asociada con mejor estatus pulmonar en etapas tempranas del tratamiento y una disminución de la necesidad de oxigenoterapia asistida. La mejoría de estos parámetros en el grupo intervención puede ser responsable de la menor incidencia de DBP¹³.

En el 2018 se realizó un estudio doble ciego en el Hospital General de Pachuca donde se concluyó que la administración temprana de budesónida usando surfactante como vehículo en recién nacidos prematuros es efectiva para disminuir el riesgo de DBP, disminuir los días de estancia intrahospitalaria, y los días de ventilación mecánica, sin embargo, tiene el sesgo de ser una muestra pequeña¹⁶.

III. Justificación

La supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso (peso menor de 1,500g), y recién nacidos prematuros extremos (peso menor de 1000g) se mantiene en ascenso, atribuyéndose al constante avance tecnológico y científico. A pesar de estos avances la Displasia Broncopulmonar (DBP) es una de las mayores complicaciones de los niños prematuros, la incidencia global de la DBP ha aumentado. En el 2016 en el Hospital General de Pachuca se registraron un total de 90 prematuros menores de 32 SDG de los cuales, 30 pacientes desarrollaron DBP (33.3%)¹⁶. Actualmente representa la primera causa de morbilidad respiratoria en el recién nacido pretérmino que sobrevive más allá de los 28 días de vida y es un problema de salud pública y representa un gasto de recursos para el sector salud. El tratamiento que ha permitido aumentar la sobrevivencia de los prematuros con síndrome de dificultad respiratoria ha sido el uso de surfactante; sin embargo, la patogenia de la displasia broncopulmonar es la inflamación, por lo que el uso de esteroides como budesónida por su efecto local podría favorecer a la disminución de esta. Por lo que la literatura sugiere el uso de surfactante más budesónida. Si se logra demostrar que la administración de budesónida con surfactante endotraqueal disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar, se podría mejorar la calidad de vida de los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria, además de disminuir los gastos hospitalarios y aumentar la calidad de vida de los recién nacidos pretérmino.

IV. Objetivos

General:

1. Determinar si la administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

Específicos:

1. Determinar la mortalidad en recién nacidos prematuros tratados con surfactante.
2. Determinar la mortalidad en recién nacidos prematuros tratados con budesónida, usando surfactante como vehículo.
3. Comparar la mortalidad entre los prematuros tratados con budesónida y surfactante como vehículo y los tratados únicamente con surfactante.
4. Comparar si la administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo disminuye la mortalidad en recién nacidos prematuros.
5. Determinar si la administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo disminuye los días de estancia intrahospitalaria en recién nacidos.
6. Establecer si la administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo disminuye los días de ventilación mecánica en recién nacidos prematuros.
7. Determinar si la administración temprana de budesónida usando surfactante como vehículo disminuye la necesidad de oxígeno complementario.

V. Planteamiento del Problema

En los últimos años ha aumentado a nivel mundial el número de nacimientos de recién nacidos pre término y disminuido su mortalidad, gracias a los avances en la asistencia perinatal, mejor atención al parto, y nuevas terapéuticas neonatales como la utilización rutinaria de la administración de corticoides antenatales y las estrategias ventilatorias en la era post surfactante, se ha incrementó la sobrevida de los recién nacidos de pre término; sin embargo, no ha disminuido la incidencia de la displasia broncopulmonar (DBP).

La patogenía aun no esta clara pero se cree que la inflamación pulmonar es el papel central, siendo así que se han utilizado esteroides para prevenir y tratar la DBP. Diversos estudios han buscado el esteroide ideal que disminuya la DBP, entre ellos se ha utilizado la dexametasona; sin embargo su uso sistémico no se recomienda por sus efectos adversos en el neurodesarrollo. Por otra parte se ha intentado el uso de esteroides inhalados pero es técnicamente difícil y no han demostrado ser efectivos, por lo que se busca encontrar un tratamiento, que su vía de administración no sea difícil, que cause la menor cantidad de efectos adversos, pero sobre todo mantenga su efecto antiinflamatorio local en el pulmón.

Entre los diversos glucocorticoides, la budesónida ha demostrado tener efectos locales superiores a comparación de otros como la dexametasona. Se han realizado estudios pilotos donde se instilo de manera intratraqueal budesónida y se uso surfactante como vehículo, y se mostró mejoría significativa en el estado pulmonar así como estudios multicéntricos aleatorizados de Yeh et al (2008) y Yeh et al (2016) y doble ciego por Suarez (2018), usando budesónida / surfactante, dichos estudios han demostrado disminuir la incidencia de DBP en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso, sin tener efectos adversos en el desarrollo físico, neurológico e intelectual.

Aún no se establece esquema o pauta terapéutica para disminuir DBP por lo que se propone continuar estudiando la alternativa del uso de budesónida / surfactante como alternativa de manejo para disminuir la incidencia de DBP.

VI. Hipótesis

La administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros con antecedente de síndrome de dificultad respiratoria meritorio de ventilación mecánica.

VII. Método

VI.1. Diseño De Investigación

Ensayo Clínico Controlado, aleatorizado, un ciego.

VI.2 Análisis De Información

La información fue analizada utilizando el software Office con Excel y STATA.

Para las variables cualitativas se usó frecuencias simples, proporciones; para las variables cuantitativas medidas de tendencia central y dispersión.

Análisis bivariados: T de Student para la comparación de las variables cuantitativas de los grupos de tratamiento. Para las variables cualitativas, se calculó Ji cuadrada de Pearson, entre los dos grupos de tratamiento. Y el análisis estadístico se llevará a cabo por STATA.

VI.3 Ubicación Espacio- Temporal

VI.3.1 Lugar

Hospital General de Pachuca, Pachuca de Soto, Hidalgo, en el área de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Terapia Intensiva Pediátrica.

VI.3.2 Tiempo

Periodo comprendido de agosto del 2018 a julio 2020.

VI.3.3 Persona

Se incluyeron todos los recién nacidos que cumplan con los criterios de inclusión en el área de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y Terapia Intensiva Pediátrica.

VI.4 Selección De La Población De Estudio

VI.4.1 Criterios De Inclusión

- Todos los recién nacidos pretérmino con peso de 750 g a 1500g.
- Todos los recién nacidos <32SDG con datos clínicos

- Radiografía de tórax compatible con SDR.

VI.4.2 Criterios De Exclusión

- Recién nacidos con malformaciones congénitas mayores como son (anencefalia, mielomeningocele, encefalocele, atresia esofágica, agenesia de pulmón, hernia diafragmática, gastrosquisis, onfalocele, ano imperforado, tetralogía de Fallot, conexión anómala de grandes vasos)
- Recién nacidos con sospecha de cromosomopatía incompatible con la vida. (Trisomía 13, Trisomía 18)

VI.4.3 Criterios De Eliminación

- Recién nacidos cuya información se encuentre incompleta.
- Recién nacidos referidos a otra unidad.

VI.5 Determinación Del Tamaño De Muestra Y Muestreo

VI.5.1 Tamaño De La Muestra

Censo estimado de 123 pacientes.

VI.5.2 Muestreo

Se realiza censo de agosto 2018- julio 2020, no se usará muestreo.

VIII. Marco Teórico

En la última década se ha producido en las Unidades Neonatales una sobrevida de neonatos prematuros, gracias al uso prenatal de corticoesteroides, mejor atención obstétrica, uso de presión positiva y control de oxígeno al nacimiento, y nuevas terapéuticas neonatales¹⁷.

El síndrome de dificultad respiratoria es la patología respiratoria más frecuente en el recién nacido prematuro afectando sobretodo a menores de 35 semanas de gestación, es causa común de morbilidad en la terapia intensiva neonatal, entidad la cual se origina por falta de la síntesis de surfactante endógeno, sustancia tensoactiva producida por los neumocitos tipo II que recubre los alveólos. Sin embargo pese a los avances en la prevención y al tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria, la displasia broncopulmonar continua siendo la secuela más frecuentemente relacionada con los recién nacidos prematuros que sobreviven a los 28 días de vida, esto debido a la inflamación pulmonar crónica, consecuencia de la falla respiratoria y al cuidado ventilatorio ocasionando fibrosis y daño crónico pulmonar¹⁸.

La displasia broncopulmar es una enfermedad pulmonar crónica consecuencia de múltiples factores, aunque existe una tendencia a disminuir su incidencia¹⁸, debido a la reducción de la exposición a la inflamación del feto, uso de concentraciones menores de oxígeno, manejo menos invasivos de la asistencia respiratoria, además de una mejoría en el estado nutricional en especial de los que pesan menos de 1000 gramos, sigue siendo un problema en la prematurez, y se asocia a mayor incidencia de problemas respiratorios y cardiovasculares los dos primeros años de vida, retraso en el neurodesarrollo y del crecimiento, además de alteraciones en la función pulmonar hasta la edad adulta¹⁹.

Displasia broncopulmonar

La displasia broncopulmonar (DBP) fue descrita por primera vez por Norhway el al²⁰ en 1967 caracterizado por la morfología pulmonar: fibrosis

alveolar, atelectasias y áreas hiperinsufladas en referencia a recién nacidos menores de 34 semanas y pesos menores de 2200 gramos con una mortalidad mayor a 67%¹⁸, como secuela del distrés respiratorio del recién nacido tratado con ventilación mecánica, las consecuencias se hacían manifiestas al emplear altas concentraciones de oxígeno y presiones elevadas en los ventiladores en una época en la que no se usaban esteroides antenatales y el surfactante exógeno posnatal no estaba disponible¹⁸.

En 1967 por Northway et al²⁰ describió por primera vez a la secuela final del recién nacido, a la insuficiencia respiratoria crónica de la prematuridad, la cual se caracterizaba por un síndrome de distrés respiratorio grave⁷, con requerimiento de oxígeno entre 80-100% y necesidad de ventilación mecánica mayor a 6 días. En la década de los setenta se introdujo el término de insuficiencia respiratoria crónica de la prematuridad y se sugirió la definición de Displasia Broncopulmonar (DBP), la cual hace referencia a aquel paciente que tuviera un antecedente de enfermedad respiratoria aguda al nacer con necesidad de oxígeno al mes de vida posnatal junto con cambios radiológicos al mes de vida posnatal indicativos de enfermedad¹⁸.

En 2001, la NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) define los criterios actuales de DBP y diferenció según la edad gestacional, con corte en la semana 32 corregida, donde los mayores a esta edad sumado a la necesidad de oxígeno o de apoyo ventilatorio se puede diagnosticar DBP, la gravedad permite predecir su evolución y el seguimiento a largo plazo. Se clasifica en²⁰:

Figura 1. Definición de Displasia Broncopulmonar. Criterios diagnósticos.		
< 32 SDG	Evaluación a las 36 SDG o alta	DBP leve: sin necesidad de O ₂
		DBP moderada: necesidad de <30% de FiO ₂
		DBP severa: necesidad de más de <30% de

		Fio2 y/o apoyo ventilatorio
>32 SDG	Evaluación a los 56 días de vida o alta	DBP leve: sin necesidad de O2
		DBP moderada: necesidad de <30% de FiO2
		DBP severa: necesidad de más de >30% de Fio2 y/o apoyo ventilatorio

Patogenia de la displasia broncopulmonar

Se describen múltiples factores patogénicos, los más importantes son volutrauma y la hiperoxia sobre el pulmón inmaduro⁷

-Volutrauma: existe colapso alveolar y aireación pulmonar no homogénea, ya que alvéolos sanos como enfermos se sobre distienden, por presiones ventilatorias elevadas para abrir áreas no ventiladas. Recientemente se ha considerado el responsable del daño pulmonar el excesivo volumen corriente o volutrauma. Para prevenir se recomienda una ventilación sincronizada, ya que la ventilación con volumen garantizado reduce la sobredistención pulmonar. Es fundamental evitar periodos de hiperventilación ya que la hipocapnia incrementa el riesgo de displasia broncopulmonar y anomalías del sistema nervioso central.

-Barotrauma⁷: ruptura alveolar debido a presiones elevadas de la vía aérea baja, ocasionada por la hiperinsuflación o la retención de un gran volumen de aire gradiente de presión entre alvéolos y tejidos circundantes, con el consecuente escape de gases desde las vías aéreas a estructuras extraalveolares. Clínicamente presentándose por neumotórax o enfisema intersticial.

-Hiperoxia y toxicidad por oxígeno: en condiciones de hiperoxemia, reperfusión e inflamación se produce un incremento de radicales libres que alteran equilibrio oxidativo y producen daño de la membrana celular. En el niño prematuro, el sistema antioxidante no existe por lo que tiene un mayor riesgo si se somete a hiperoxia terapéutica².

-Inflamación: es un proceso complejo en el que intervienen citoquinas pro y antiinflamatorias, leucotrienos, prostaciclina y factor activador de plaquetas.

-Nutrición: la desnutrición juega un importante rol al ser sus reservas calóricas no proteicas mínimas y son rápidamente depleccionadas e inducen a un estado de catabolismo. La desnutrición interfiere en la defensa pulmonar contra la hiperoxia, el volutrauma y la infección, afectando la reparación pulmonar y el proceso de desarrollo²⁰.

-Infección: se han realizado investigaciones en recién nacido menores de 1000 gramos donde se aisló ureoplasma, y en el 82% de estos desarrollaron DBP⁷.

La histopatología de la displasia broncopulmonar se divide por etapas⁷; la etapa III y IV ya se considera displasia broncopulmonar:

Etapa I: polimorfonucleares, macrófagos, formación de membranas hialinas, hiperemia, atelectasia y dilatación de vasos linfáticos.

Etapa II: existe engrosamiento septal, edema, proliferación de fibroblastos, necrosis, metaplasia obliterante asociada a bronquiectasias quísticas

Etapa III: de desarrolla un periodo transicional de la displasia broncopulmonar donde hay engrosamiento de los septos alveolares, colapso alveolar que progresa a alvéolos enfisematosos y atelectásicos.

Etapa IV: se define como enfermedad crónica donde hay incremento de macrófagos, metaplasia escamosa, sin atipia nuclear, depósitos de colágena, alvéolos enfisematosos e hipertrofia del músculo liso bronquial.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica es muy variable; pero existen 2 formas principales²¹:

1.- Clasificada como la “vieja o clásica” DBP, prematuros que presentan un fallo respiratorio severo por lo que precisan soporte ventilatorio agresivo con presiones altas y oxígeno elevado durante los primeros días de vida.

2.- “La nueva DBP”, son prematuros con cuadro inicial leve y algunos necesitan ventilación asistida por presentar apneas o un esfuerzo respiratorio insuficiente, llegan a requerir concentraciones bajas de oxígeno, ya que responden al surfactante exógeno; sin embargo, posteriormente presentan deterioro ventilatorio desencadenado por infecciones o por aumento del flujo sanguíneo pulmonar por ductus arterioso permeable. Pero podemos separar los síntomas y signos de acuerdo a sitio de afectación⁷:

Figura 2. Manifestaciones clínicas:	
Sistema	Signos y síntomas
Respiratorio	Taquipnea con respiración superficial o paradójica, tos y tirajes que paulatinamente van disminuyendo, episodios de sibilancias, roncus o crepitantes y trastornos al dormir, son frecuentes en los periodos de agudización con infecciones virales.
Cardiovascular	Hiperactividad ventricular, segundo ruido aumentado, hipertensión arterial pulmonar, soplo de insuficiencia tricúspidea, cor pulmonale con falla cardiaca derecha.
Gastrointestinal	Regurgitación, vómito constituyen las manifestaciones más frecuentes del reflujo gastroesofágico, la esofagitis puede ocasionar sangrado digestivo. Otros síntomas: anorexia, olor retroesternal, disfagia, irritabilidad, llanto frecuente, síndrome de sandifer, desnutrición.

Neurológico	Déficit en el neurodesarrollo con incidencia mayor en la pérdida auditiva, trastornos de la deglución y alteración del desarrollo psicomotor.
-------------	---

Tratamiento

El tratamiento y seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar se basa en recibir una nutrición que asegure un aporte nutricional 140-180 cal/kg/día para mantener un aumento ponderal de entre 15-30 gramos/día, suplementos con vitaminas ACD, hierro, ácido fólico, zinc y calcio²¹. Las metas de oximetría son mantener saturación entre 88-92% en menores de 44 semanas o retina inmadura, en mayores de 44 semanas o con retina madura 93-95%²⁰.

Como tratamiento también se utilizan diuréticos ya que mejoran oxigenación y mecánica pulmonar (acelera reabsorción, disminuye resistencia de la vía aérea e incrementar el flujo espiratorio); sin embargo, este efecto es de corta duración ya que no se ha encontrado efectos a largo plazo favorables. El uso de broncodilatadores solo se usa en caso de broncoespasmo. En cuanto al uso de esteroides inhalados sólo debe usarse en aquellos pacientes que presenten sibilancias recurrentes que no responden a broncodilatores o que tienen historia familiar de asma y alergia⁵. Y uso de metilxantina en caso de apnea, además de tener un efecto broncodilatador, diurético con efecto en la musculatura diafragmática²⁰.

A partir de la existencia de surfactante sintético, se han realizado múltiples estudios que prueban la eficacia y seguridad para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria con el uso de este compuesto; sin embargo, la displasia pulmonar aún existe como secuela importante de la prematurez¹⁹. Por otro lado, los esteroides han demostrado tener fuertes efectos antiinflamatorios además de que su administración vía inhalación o instilación hace que tenga una alta deposición en pulmón y una rápida eliminación, con concentraciones mínimas a nivel sistémico¹⁵, siendo una opción viable para buscar la

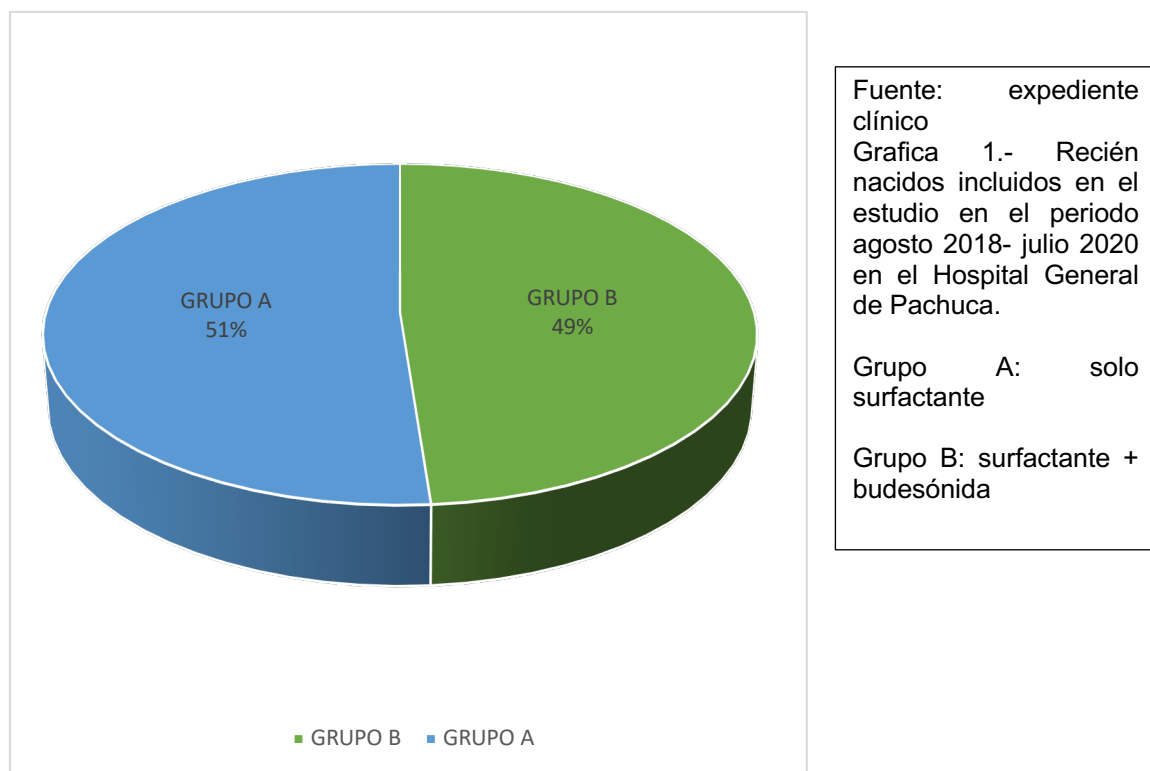
disminución de DBP instalando surfactante y esteroide en prematuros que cumplan criterios para el síndrome de dificultad respiratorio tipo 1.

IX. Propuesta de solución

La administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo disminuirá la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros con antecedente de síndrome de dificultad respiratoria meritorio de ventilación mecánica.

X. Análisis

Durante el periodo comprendido de agosto de 2018 a julio de 2020, se incluyeron en el protocolo 123 recién nacidos que cumplieron los criterios de inclusión, y a quienes les fue administrado el tratamiento, 63 en el grupo A (surfactante) y 60 en el grupo B (surfactante-budesónida). Como se muestra en la gráfica 1.



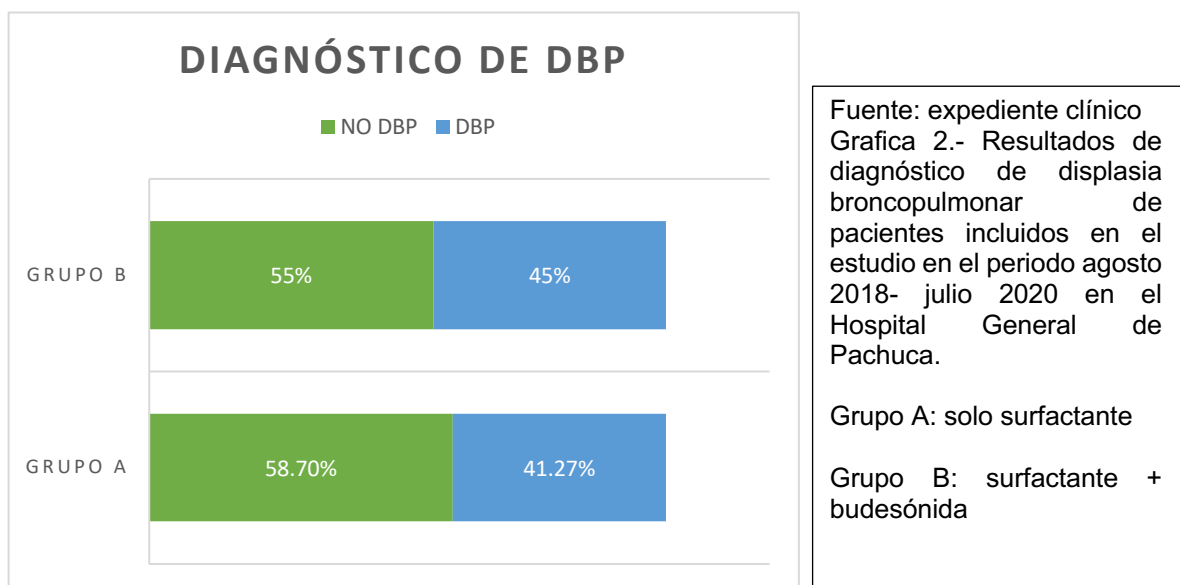
Como se observa en la tabla 1, ambos grupos tienen similar número de muestra, difiriendo en género encontrándose en grupo A 58.7% de masculinos y en grupo B predominante femeninos en un 55%. La vía de nacimiento en ambos grupos predomina vía cesárea ya que son embarazos de alto riesgo, por lo que se elige esta modalidad. El peso en ambos grupos difiere en promedio 100 gramos, encontrándose en grupo A 1217.08 ± 230 y en grupo B 1181.11 ± 263 ; sin embargo, las semanas de gestación que es uno de los indicadores principales para el

pronóstico de los recién nacidos es igual en ambos grupos, 30 semanas de gestación.

Tabla 1.- Características de los pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2020 en el Hospital General de Pachuca.

Características	Grupo A (n= 63)	Grupo B (n=60)
Género, masculino/femenino	M 37 (58.7%) F 26 (41.2%)	M 27 (45%) F 33 (55%)
Vía de nacimiento, cesárea/parto	C 35 (55.6%) P 28 (44.4%)	C 52 (86.7%) P 8 (13.3%)
Peso, media, +DE, G	1217.08 ± 230	1181.11 ± 263
SDG, media, +, -, semanas	30.2 ± 1	30.3 ± 1
Dosis de surfactante, ½	61/2 (96.8%/ 3.2%)	59/1 (98.3/1.7%)

Analizando ambos grupos, el diagnóstico de displasia broncopulmonar es muy similar en ambos grupos, grupo A 41.27% y grupo B 45% con P=0.676, por lo que no es estadísticamente significativo, como lo describe gráfica 2.



En tabla 2, se observa que en grupo B la dependencia de oxígeno fue mayor con 34% contrario a grupo A 29%; los días de ventilación mecánica se observa mayor en grupo B con 13 ± 1.86 contrario a grupo A 18 ± 1.33 ($P=0.0534$); los días de estancia hospitalaria varían en ambos grupos ya que son recién nacidos prematuros de bajo peso y para lograr su alta necesitan ganar mínimo 1800 gramos, en cuanto a la presión inspiratoria pico se observa similar en ambos grupos PIP máxima grupo A 12 ± 5.5 y grupo B 15 ± 6.7 ($p=0.990$).

Tabla 2.- Características de los pacientes incluidos en el estudio que alcanzaron los 28 días de vida en el periodo de agosto 2018- julio 2020 en el Hospital General de Pachuca.

Características	Grupo A (n= 63)	Grupo B (n=60)
DBP, si/no	No 37 (58.73%) Si 26 (41.27%)	No 26 (55%) Si 27 (45%)
Dependencia de Oxígeno	29%	34%
Días VMA, media, +-DE, días	13 ± 1.86	18 ± 1.33
Días EIH, media, +-DE, días	42.31 ± 2.5	48.43 ± 2.8
PIP máx., media +-DE, cmH2O	12 ± 5.5	15 ± 6.7
Retinopatía del prematuro	Si 36 (57.1%) No 27 (42.9%)	Si 30 (50%) No 30(50%)

En este estudio se incluyo otra enfermedad común en recién nacidos prematuros, que es la retinopatía del prematuro la cual se puede ver influenciada en el uso de la ventilación y la dependencia de oxígeno, se observa un diagnóstico similar en ambos grupos grupo A 57.1 % y grupo B 50%, siendo $P=0.427$, siendo no

estadísticamente significativo, pero un rubro a considerar por el gasto de salud que implica su tratamiento y la funcionalidad a largo plazo.

Durante el estudio hubo 15 defunciones, cuya causa de muerte fueron ajenas al uso del surfactante/budesónida, sino asociadas a la prematurez misma como sepsis neonatal 8 casos, falla renal aguda 6 casos, y 1 caso por *hidrops fetalis*.

Discusión

El fundamento del uso de surfactante como vehículo esta basado en el efecto Marangoni²¹, el cual consiste en transferencia de masa en una interface entre dos fluidos debido a una gradiente de tensión superficial, es así que el surfactante es instilado en los pulmones de los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria tipo 1, al generar un flujo de convección para que puedan facilitar la entrega de medicamentos, en este caso la budesónida hasta la periferia de los pulmones, se elige este esteroide ya que se ha descrito que su efecto local puede permanecer hasta 8 horas después de su instalación³³ y su instalación sin surfactante no es efectiva⁸.

Los presentes resultados demuestran que los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria tipo 1, a quienes se le administra surfactante con budesónida y a quienes solo surfactante, no existe una disminución significativa de la incidencia de displasia broncopulmonar, a lo descrito por Yeh y colaboradores, cuya conclusión fue una menor incidencia de esta enfermedad de hasta el 43% en comparación al grupo control el cual la desarrollo en un 66%. La incidencia de displasia broncopulmonar en este estudio es muy similar entre ambos grupos, grupo A 41.6% menor riesgo al grupo B 45%, demostrando así que la incidencia de la enfermedad es similar en ambos grupos. La estancia hospitalaria se mantiene relativamente similar en ambos grupos, el promedio fue de 42 días en comparación con el uso surfactante solo, 48 días, otro hallazgo es en cuanto a los días de intubación mecánica, ya que el promedio es similar en ambos grupos teniendo al grupo A 13 días y grupo B 18 días, los días en ventilación mecánica comparándolo con los

resultados de Yeh en 2013 y en el metaanálisis realizado por Rohini Venkataraman y colaboradores en el cual reportan 32 días vs 42 días, no siendo estadísticamente significativo. Sin embargo podemos tomar a reserva dichos resultados ya que en este estudio no se separa la forma de uso del surfactante, ya que usarlo de manera profiláctica vs rescate hace que los resultados puedan verse afectados por la evolución del paciente, ya que al usarlo de rescate, es por deterioro ventilatorio que hace que se necesite aumento en los parámetros del ventilador, y posterior a la instalación de surfactante que estos se puedan disminuir; en comparación al uso profiláctico donde los parámetros del ventilador se conservan bajos, siendo así que por requerimiento de parámetros altos, tengan más días de ventilación mecánica, por el requerimiento de sedación y analgesia durante el periodo crítico, por lo que sería importante hacer la diferencia entre uso de surfactante profiláctico y de rescate.

De los recién nacidos que desarrollaron displasia no existe disminución de la dependencia de oxígeno al egreso ya que en el grupo A es de 29% y grupo B del 34%, pero si podemos observar que la displasia en la mayoría de los casos fue catalogada como displasia broncopulmonar leve. Durante el seguimiento de los grupos no encontramos eventos adversos inmediatos asociados a la administración de budesónida-surfartante.

Otro de las enfermedades del prematuro es la retinopatía del prematuro que es un gasto importante en salud, en los resultados se refleja que el grupo A con solo uso de surfactante los casos aumentaron un 7% más que en grupo B, encontrándose en el grupo A 57.1% vs grupo B 50%.

XI. Conclusiones

Se concluye que la administración de budesónida usando surfactante como vehículo en recién nacidos que cumplen con los criterios de síndrome de dificultad respiratoria tipo 1, no es efectiva para disminuir el riesgo de displasia broncopulmonar, por lo tanto no disminuye los días de ventilación mecánica, ni disminuye los días de estancia hospitalaria, resultados poco alentadores, que contradicen a lo reportado por las investigaciones internacionales donde los resultados han demostrado efectividad para el uso de budesónida.

En este estudio que tiene como objetivo ser cohorte a 10 años, se debe tomar en reserva ya que aún el tamaño de muestra es pequeño; sin embargo, podemos objetar que en ambos grupos la respuesta es muy similar. En nuestra unidad hospitalaria se podría revalorar una segunda dosis de surfactante si esta es necesaria, ya que en solo dos ocasiones se aplicó una segunda dosis de surfactante, contrario a lo que reporta la literatura donde hasta en un 65% se necesita una segunda dosis de surfactante, ó aplicar dosis posteriores de budesónida, como en el caso de Yeh y colaboradores, que se aplicó cada 8 horas hasta que la FiO_2 necesaria fuera menor a 0.3, con máximo de 6 dosis, podrían verse beneficiados los recién nacidos prematuros para evitar su larga estancia intrahospitalaria, ventilación mecánica prolongada, y el desarrollo de displasia broncopulmonar.

Las defunciones fueron ajenas al medicamento, propias de morbilidades de la prematurez, por lo que podemos concluir que es seguro al no encontrarse efectos adversos inmediatos.

XII. Recomendaciones

Durante el seguimiento de la muestra se pudo observar que, en ambos grupos, los resultados son muy similares, estadísticamente no es significativo. Sin embargo encontramos un sesgo importante que para estudios posteriores debe ser considerado, cuando se aplica el surfactante, si la dosis de surfactante se usa de manera profiláctica o de rescate, ya que, los resultados pueden verse afectados por el deterioro ventilatorio previo a la aplicación en el caso de dosis de rescate, y lo que esto conlleva por ejemplo a la administración de sedo analgesia por el requerimiento de presiones inspiratorias altas en el ventilador lo contrario a la aplicación de dosis profiláctica donde los parámetros del ventilador suelen ser menores.

No se encontraron efectos adversos inmediatos severos a la aplicación de surfactante-budesónida, y podríamos continuar el seguimiento de estos pacientes por la consulta externa para determinar efectos a largo plazo en el neurodesarrollo y a nivel pulmonar.

XIII. Sugerencias

Al observar y recopilar los datos, se sugiere lo siguiente:

- Aumentar dosis de budesónida por kilogramo de peso.
- Realizar instalación seriada posterior a la primera aplicación de budesónida.
- Mantener solo un grupo control (surfactante + budesónida).
- Dividir entre uso de surfactante profiláctico o de rescate.
- Agregar característica de aplicación de esteroide prenatal.
- Seguimiento posterior al alta, para verificar neurodesarrollo y función pulmonar.

XIV. Bibliografía

- 1.-Sola A, Fariña D, Mir R, Golombek S, y Miembros del Consenso Clínico de la Sociedad Ibero-Americana de Neonatología (SIBEN). Recomendaciones del VIII Consenso Clínico de SIBEN para la Displasia Broncopulmonar. NeoReviews. noviembre de 2018;19(11):e712-34.
- 2.-Izquierdo Ma Isabel, López J, Morcillo F. (2008). Displasia broncopulmonar. *Asociación Española de Pediatría*, 2008; 316-334
- 3.- Villanueva D, Ibarra D. Federación nacional de Neonatología de México. Actualización continua en neonatología. Displasia Broncopulmonar. 2016; 40- 58.
- 4.-Zavaleta-Gutierrez FE, Concepción-Urteaga LA, Concepción-Zavaleta MJ, Aguilar-Villanueva DA. Factores de riesgo y displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer. *Rev Cuba Pediatría*. :16.
- 5.-López de Heredia J. Síndrome de dificultad respiratoria. *Asociación Española de Pediatría*. 2008;p 305-309.
- 6.-Hascoët JM, Picaud JC, Ligi I, Blanc T, Daoud P, Zupan V, Moreau F, Guilhoto I, Rouabah M, Alexandre C9. Review shows that using surfactant a number of times or as a vehicle for budesonide may reduce the risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Pedíatrica*. 2017,p 107.
- 7.-Lule M, Guzman A, Sierra M, Torres J. La “Nueva Displasia broncopulmonar parte I. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2008; 21: 221-234
- 8.-Bhering CA, Mochdece CC, Moreira MEL, Rocco JR, Sant’Anna GM. Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day-old infants. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 20 de marzo de 2007;0(0). Disponible en: http://www.jped.com.br/conteudo/Ing_resumo.asp?varArtigo=1599&cod=&idSecao=4
- 9.-Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. Cochrane Neonatal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 22 de agosto de 2016; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000501.pub4>

- 10.-Hernández ED, Benítez PJC, Ruiz ES, Cisneros BG. Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino. Revisión bibliográfica. :9.
- 11.-Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernandez Lorenzo JR, Herranz Carrillo G. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *Anales de pediatría*. 2013; 262e1-262.e6
- 12.-Moreno Vazquez Olimpo. Surfactant and hyaline membrane disease. Universidad Médica de la Habana. Revista Cubana de Pediatría. 2008; 80.
- 13.-Tsu F. Yeh, Chung M. Chen, Shou Y. Wu, Zahid Husan, Tsai C. Li, Wu S. Hsieh, Chang H. Tsa and Hung C. Lin. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016; 86- 95
- 14.-Commitee of fetus and newborn 2001-2002. American Academy Of Pediatrics. Postnatal Corticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Pediatrics*.2002; (109): 330-338.
- 15.-Berrete AM, Roberts J, Chapin C, Egan E, Segal M, Osés-Prieto J, Chand S, Burlingame A, Ballard P. Antiinflammatory Effects of Budesonide in Human Fetal Lung. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2016; p 623- 632.
- 16.-Suárez J, Torres M. *Administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación* (Tesis doctoral). Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. 2018.
- 17.-Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, Robertson HL, Lodha A. Intratracheal Administration of Budesonide-Surfactant in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Pulmonol*. julio de 2017;52(7):968-75.
- 18.-Parad RB. Bronchopulmonary dysplasia. En: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. *Manual of neonatal care* 6th ed; 2008,p 373-82.
- 19.-Pérez Tarazona S, Rueda S, Salcedo A, Callejón A, Mesa O. Protocolo de seguimiento de los pacientes con displasia broncopulmonar, generalidades, evaluación previa al alta de la unidad neonatal y principales complicaciones,

Sociedad Española de Neumología Pediátrica. *Anales de Pediatría*; 2006; 84: p e1-e9.

20.-Pizarro Ester, Oyarzún Angelica. Actualización en displasia broncopulmonar. *Neumol Pediatr*; 2016; 11 (2), p 76 – 80.

21.-Eber E, Zach MS. Long Term sequele of bronchopulmonary dysplasia (Chronic lung disease of infancy). *Thorax*, 2001 (56), p 317-323.

22.-Jacobs Claudia, Helmut R. Production and Characterization of a Budesonide Nanosuspension for Pulmonary Administration. *Pharmaceutical Research*. 2001; 189-190.

23.-Abman S, Bancalari E, Jobe A. The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017; p 421-427.

24.-NICE. “Overview | Specialist Neonatal Respiratory Care for Babies Born Preterm | Guidance | NICE.” 2019; *Nice.Org.Uk*, NICE, disponible en www.nice.org.uk/guidance/ng124

25.-Zhi-Qun Zhang, Ying Zhong, Xian-Mei Huang and Li-Zhong Du. Airway administration of corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Pulmonary Medicine*. 2017; p 1-16

26.-Northway WH et al. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276:357-68.

27.-Naeem A, Imtiaz A. Bronchopulmonary Dysplasia: An Update on Experimental Therapeutics . *European Medical Journal*. 2019; 4[1]:20-29.

28.-Allen J, Zwedling R, Erenkranz R, Gaultier C, Geggel R, Grrenough A, Kleinman R, Martinez F, llen, J, Zwerdling R, Ehrenkranz, R, Gaultier C, et al. American Thoracic Society Documents Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003; 168: 356-96

29.-Northway WH et al. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967; 276:357-68.

- 30.-Naeem A, Imtiaz A. Bronchopulmonary Dysplasia: An Update on Experimental Therapeutics . *European Medical Journal*. 2019; 4[1]:20-29.
- 31.-Thomas E Young and Magnum Barry. *Neofax ®. A manual of drugs used in neonatal care, Micromedex Neofax Essentials*. 2014.
- 32.-Mikolka P, Mokra D, Kopincova J. Budesonide Added to Modified Porcine Surfactant Curosurf May Additionally Improve the Lung Functions in Meconium Aspiration Syndrome. 2013; 191-200.
- 33.-Halliday Henry. Update on postnatal steroids. *Neonatology*. 2017; 415-422.
- 34.-Secretaría de salud. (2009). Diagnóstico y Tratamiento de Síndrome de Dificultad Respiratoria en el Recién Nacido. *Guía de práctica clínica*, 137(08), 1–57. Recuperado de http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/137_GPC_SINDROME_DIF_RESP/IMSS_137_08_EyR_SINDROME_DIF_RESP.pdf
- 35.-Barrete AM, Roberts J, Chapin C, Egan E, Segal M, Osés-Prieto J, Chand S, Burlingame A, Ballard P. Antiinflammatory Effects of Budesonide in Human Fetal Lung. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2016; 623- 632.

XV. Anexos

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

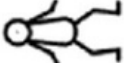
NOMBRE:

FECHA NACIMIENTO:

NÚMERO DE FOLIO CORRESPONDIENTE AL TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO (CEGADO)		
SEXO (MASCULINO, FEMENINO)	(F / M)	
SEMANAS DE GESTACIÓN	SDG	
PESO AL NACER (GRAMOS)	GRS	
VÍA DE NACIMIENTO (PARTO / CESÁREA)	(P / C)	
DOSIS DE SURFACTANTE	(1 / 2)	
PIP MAXIMA 24HRS	(CMH2O)	
DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA	(DÍAS)	
DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	(DÍAS)	
PRESENCIA O NO DBP	(S / N)	
EGRESO CON O SIN OXÍGENO	(S / N)	
MOTIVO EGRESO (MEJORÍA, DEFUNCIÓN)	(M / D)	
EN CASO DE EGRESO CON OXIGENO	Litros por Minuto.	

ESCALA DE VALORACIÓN NUEVO BALLARD

Neuromuscular Maturity

Score	-1	0	1	2	3	4	5
Posture							
Square window (wrist)	 >90°	 90°	 60°	 45°	 30°	 0°	
Arm recoil		 180°	 140°–180°	 110°–140°	 90°–110°	 <90°	
Popliteal angle	 180°	 160°	 140°	 120°	 100°	 90°	 <90°
Scarf sign							
Heel to ear							

Physical Maturity

Skin	Sticky, friable, transparent	Gelatinous, red, translucent	Smooth, pink; visible veins	Superficial peeling and/or rash; few veins	Cracking, pale areas; rare veins	Parchment, deep cracking; no vessels	Leathery, cracked wrinkled
Lanugo	None	Sparse	Abundant	Thinning	Bald areas	Mostly bald	Maturity Rating
Plantar surface	Heel-toe 40-50 mm: -1 <40 mm: -2	>50 mm, no crease	Faint red marks	Anterior transverse crease only	Creases anterior 2/3	Creases over entire sole	
Breast	Imperceptible	Barely perceptible	Flat areola, no bud	Stippled areola, 1-2 mm bud	Raised areola, 3-4 mm bud	Full areola, 5-10 mm bud	Score
Eye/Ear	Lids fused loosely: -1 tightly: -2	Lids open; pinna flat; stays folded	Slightly curved pinna; soft; slow recoil	Well curved pinna; soft but ready recoil	Formed and firm, instant recoil	Thick cartilage, ear stiff	Weeks
Genitals (male)	Scrotum flat, smooth	Scrotum empty, faint rugae	Testes in upper canal, rare rugae	Testes descending, few rugae	Testes down, good rugae	Testes pendulous, deep rugae	-10
							20
Genitals (female)	Clitoris prominent, labia flat	Clitoris prominent, small labia minora	Clitoris prominent, enlarging minora	Majora and minora equally prominent	Majora large, minora small	Majora cover clitoris and minora	-5
							22
							0
							24
							5
							26
							10
							28
							15
							30
							20
							32
							25
							34
							30
							36
							35
							38
							40
							40
							45
							42
							50
							44

TABLA DE NÚMEROS ALEATORIOS

Se depositará un papel en blanco en cada paquete preparado con grupo estudio (Surfactante más Budesónida) o grupo control (Surfactante), el residente, médico adscrito, o enfermero en turno tomará un número de folio del siguiente cuadro para asignar al paciente y este mismo se registrará en libreta para seguimiento y control posterior del paciente.

814567	914584	246789	799456	586788
845789	463249	900567	355783	355678
795643	884563	995643	974321	684329
367890	489034	357895	988545	794563
574378	794568	997456	755689	547067
694321	866789	553678	556792	704356
864389	583459	466780	336133	974532
874532	960743	478720	986324	655890
573457	944567	684568	974530	123629
663098	744589	247890	744590	689024
655894	800467	355789	994743	145829
773234	576789	644495	943475	847324
847502	740455	992745	997356	907345
253567	548567	845764	967289	304676
284594	736594	282655	348596	836465
258573	756583	284638	297365	826394
136849	243405	844576	297437	843849
288498	283659	248459	794405	772048

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO AL PACIENTE PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO: ADMINISTRACIÓN TEMPRANA DE BUDESÓNIDA, USANDO SURFACTANTE COMO VEHÍCULO PARA DISMINUIR LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

Servicio de Pediatría /Teléfono: 3339684399

El objetivo del estudio al que ha sido invitado a participar es conocer si la administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo es útil para prevenir displasia broncopulmonar en recién nacidos pretérmino. La cual es una enfermedad que causa dependencia del oxígeno e infecciones frecuentes por la falta de maduración pulmonar en los bebés prematuros.

Planteamos disminuir la incidencia de esta enfermedad con la administración de budesónida con surfactante endotraqueal ya que esta disminuye la enfermedad ya mencionada y sus complicaciones posteriores y con esto llevar a una mejor calidad de vida en un futuro cercano para los recién nacidos de muy bajo peso al nacer y necesidad de ventilación mecánica.

Usted ha sido invitada a participar en el estudio debido a que su recién nacido cumple los criterios de inclusión de nuestro estudio. Es nuestra obligación informarle sobre los riesgos: no hay ningún efecto secundario importante, y que, al mezclarse dichos medicamentos, no se alteran las propiedades fisicoquímicas del surfactante.

Beneficios: Nos aportará información nueva e importante para disminuir la incidencia de la enfermedad pulmonar crónica en recién nacidos prematuros, disminución de días de estancia intrahospitalaria y retiro temprano de ventilación mecánica en caso de requerirla. Es nuestra responsabilidad y obligación informarle de los resultados, aclararle sus dudas, mantener una vigilancia adecuada de su salud y la de su hijo durante la realización de las pruebas y mantener la confidencialidad de los resultados. Usted es libre de rehusar participar en el estudio, sin que por ello se modifique su atención en el hospital. Los datos obtenidos de su persona son absolutamente confidenciales, no pueden ser utilizados con otro fin.

Usted será informado de cualquier hallazgo obtenido en esta investigación

Yo _____, Parentesco _____
ACEPTO y AUTORIZÓ que mi hijo(a) participe en el protocolo de estudio titulado "Administración Temprana de Budesónida utilizando factor surfactante como vehículo para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar en

recién nacidos pretérmino” donde se me ha explicado que los datos obtenidos serán conocidos única y exclusivamente por las personas implicadas en la investigación, he leído el consentimiento y he oído las explicaciones orales del investigador, mis preguntas concernientes al estudio han sido respondidas satisfactoriamente. Como prueba de consentimiento voluntario para participar en este estudio, firmo a continuación.

Nombre y firma del paciente

Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable

Números telefónicos a los cuales se puede comunicar en caso de emergencia y/o dudas y preguntas relacionadas con el estudio

Investigador: Dra. Violeta Hernández Angeles Cel. 8117424749

Correo electrónico: viole.25@gmail.com

Institución donde se realizará el estudio: Hospital General de Pachuca ubicado en carretera Pachuca Tulancingo 101 col Ciudad de los niños CP 42090. Pachuca, Hidalgo. Tel 0177142564.

Asesor Clínico: Dr. Marco Antonio Torres Morales. Médico Especialista en Pediatría. Carretera Pachuca Tulancingo 101 col Ciudad de los niños CP 42090. Pachuca, Hidalgo. Tel 771129006

Presidente del comité de ética en investigación. Dr. Sergio Muñoz Juárez. Carretera Pachuca Tulancingo 101 col Ciudad de los niños CP 42090. Pachuca, Hidalgo Tel 7717134649.

Testigo

Testigo