UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD
DEL ESTADO DE HIDALGO

HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

TRABAJO 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

NEONATOLOGÍA

QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO ESPECIALISTA

VIOLETA HERNÁNDEZ ANGELES

M.C. ESP. Y SUB. ESP. HORTENCIA ORTEGA OSEGUERA
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA Y NEONATOLOGÍA
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

MTRA EN S.P CLAUDIA TERESA SOLANO PÉREZ
CODIRECTORA METODOLÓGICA DEL TRABAJO TERMINAL

Pachuca de Soto Hgo, Octubre del 2022

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACIÓN DE POSGRADO DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO 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"

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA QUE SUSTENTA LA MEDICO CIRUJANO ESPECIALISTA:

VIOLETA HERNÁNDEZ ANGELES

Pachuca de Soto Hgo, Octubre del 2022

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

DRA. EN PSIC. REBECA MARÍA ELENA GUZMAN SALDAÑA
DIRECTORA DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

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

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

MTRA EN S.P. CLAUDIA TERESA SOLANO PÉREZ
CODIRECTORA METODOLÓGICA DEL TRABAJO TERMINAL

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

M.C. ESP. ANTONIO VAZQUEZ NEGRETE
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASAÑA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. Y SUB. ESP. FELIPE BAÑOS LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGÍA

M.C. ESP.Y SUB ESP. HORTENCIA ORTEGA OSEGUERA
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO
Hospital General Pachuca
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación

SALUD
HOSPITAL GENERAL
PACHUCA

"6 de septiembre Dia Mundial de la Salud Sexual"

Dependencia:	Secretaria de Salud
U. Administrativa:	Hospital General Pachuca
Área generadora:	Departamento de Investigación
No. de Oficio:	119/2022

Asunto: Autorización de Impresión de Trabajo Terminal

Pachuca, Hgo., a 14 de septiembre del 2022.

M. ESP. EN PEDIATRÍA VIOLETA HERNÁNDEZ ÁNGELES
ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA
P R E S E N T E

Me es grato comunicarle que se ha analizado el informe final del estudio:

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

El cual cumple con los requisitos establecidos por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética en Investigación, por lo que se autoriza la **Impresión de Trabajo Terminal.**

Al mismo tiempo, le informo que deberá dejar dos copias del documento impreso y un CD en la Dirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación, la cual será enviada a la Biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

Hospital General Pachuca

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN

Dr. Sergio López de Nava y Villasana
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación

Dr. Felipe Baños López. -Profesor Titular de la Especialidad de Neonatología.
M. C. Esp. Hortencia Ortega Oseguera.- Especialista en Neonatología y Asesora Clínica del Trabajo Terminal

Revisó:	M. en C. María Alma Olvera Villa. - Presidente del Comité de Investigación D. en C. Sergio Muñoz Juárez.- Presidente del Comité de Ética en Investigación
Realizó:	Aux. Admvo. Elyda Alejandra Reséndiz Islas

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, porque con su presencia, respaldo y cariño me impulsaron para lograr esta meta.

Gracias Dra. Horte, la verdad es que entre cada día que pasaba aprendiendo a su lado, me hizo ser una mejor persona. Las cosas que me ha dado, nunca podré olvidarlas y son parte de lo que usted me ha brindado. Gracias maestra.

Gracias a mis hermanitas Jacqueline y Zaidé por todos los momentos compartidos y por el apoyo brindado en estos 5 años de travesía en la residencia de Pediatría y Neonatología.

Gracias a mis maestros y asesores a quienes debo el conocimiento que ahora poseo, quienes me enseñaron a ser inflexible al fracaso, humilde ante la victoria y me brindaron las herramientas para ejercer esta bella profesión.

Gracias a mis asesores del proyecto terminal Dr. Torres, Dra. Ortega, Dr. Muñoz.

Gracias a mis farmacéuticas favoritas Carina y Karina, por su apoyo y control en este proyecto terminal.

Gracias.

Maktub.

ÌNDICE

I.- Glosario de términos 1

II.- Relación de cuadros, gráficas e ilustraciones 6

III.- Resumen 8

IV.- Introducción 12

V.- Antecedentes 14

VI.- Marco teórico 23

VII.- Justificación 32

VIII.- Objetivo general y objetivos específicos 33

IX.- Planteamiento del problema 34

X.- Hipótesis 36

XI.- Material y métodos 37

XII.-Resultados 40

XIII.- Propuesta de solución 51

XIV.- Análisis 52

XV.- Conclusiones 54

XVI.- Recomendaciones 55

XVII.- Sugerencias 56

XVIII.- Bibliografía y anexos 57

I.- Glosario de términos

Incidencia: Número de casos ocurridos[1].

Displasia broncopulmonar: es la enfermedad crónica más frecuente asociada a prematurez, se asocia con hospitalizaciones prolongadas, alteraciones nutricionales y neurodesarrollo y hasta la muerte por insuficiencia cardiopulmonar crónica[2].

Prematurez: Que nace antes del término de la gestación[1].

Budesónida: Glucocorticoide inhalado con una acción antiinflamatoria local potente usado en el tratamiento de fondo de diversos procesos inflamatorios respiratorios[1].

Síndrome de dificultad respiratoria tipo 1: patología respiratoria más frecuente en el recién nacido prematuro afectando sobretodo a menores de 35 semanas de gestación, 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[2].

Surfactante pulmonar: agente tensoactivo presente en los alveolos pulmonares que en contacto con el agua modifica su tensión superficial. Está formado por una mezcla de proteínas y lípidos secretada por los neumocitos tipo II[1].

Tensión superficial: Está producida por las fuerzas cohesivas de las moléculas en la superficie del fluido y de la capa de la superficie alveolar. Estas fuerzas dependen de la curvatura de la superficie del fluido y de su composición[2].

Test de Ballard: es un método clínico, consiste en la observación de una serie de características físicas y neurológicas a partir de las cuales se asigna una puntuación determinada, de la que se estima la edad gestacional de los recién nacidos[3].

Test de Capurro: es un criterio utilizado para estimar la edad gestacional de un neonato. El test considera el desarrollo de cinco parámetros fisiológicos y diversas

puntuaciones que combinadas dan la estimación de la edad gestacional de los recién nacidos[3].

Surfactante profiláctico.- administración de surfactante exógeno en los primeros treinta minutos de vida en recién nacidos < 30 semanas de gestación[4].

Surfactante de rescate temprano.- administración de surfactante exógeno antes de las 2 horas de edad en recién nacidos con evidencia de SDR[4].

Surfactante de rescate tardío.- administración de surfactante exógeno después de las 2 horas de edad en recién nacidos con evidencia de SDR[4].

Oxígeno: El oxígeno que se inspira al respirar entra en la sangre desde los pulmones y circula por los tejidos. Gas sin color ni olor. Es necesario para la vida de plantas y animales[1].

Atelectasia: es el colapso del tejido pulmonar con pérdida de volumen[1].

Ventilación mecánica: es un tratamiento de soporte vital, en el que utilizando una máquina que suministra un soporte ventilatorio y oxigenatorio, facilitamos el intercambio gaseoso y el trabajo respiratorio de los pacientes con insuficiencia respiratoria[5].

Daño oxidativo: es un proceso que se produce en nuestro cuerpo debido a un exceso de radicales libres y a la falta de antioxidantes para contrarrestarlos. El aumento de estos radicales libres y de oxígeno en nuestro cuerpo da lugar a que nuestras células se oxiden, afectando a sus funciones y dañándolas[5].

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[6].

Barotrauma: 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[6].

Hiperoxia: exceso de oxígeno en pulmones o tejidos corporales, que puede ser causada por la inhalación de aire u oxígeno a presiones más altas que la presión atmosférica normal[1].

Inflamación: Alteración patológica en una parte cualquiera del organismo, caracterizada por trastornos de la circulación de la sangre y, frecuentemente, por aumento de calor, enrojecimiento, hinchazón y dolor[1].

Antioxidante: Sustancia que prolonga la vida útil de los alimentos protegiéndolos del deterioro causado por la oxidación, como el enranciamiento de las grasas y los cambios de color[1].

Histopatología: Estudio de las células y el tejido enfermos bajo un microscopio[1].

Polimorfonucleares: Tipo de célula inmunitaria que tiene gránulos (partículas pequeñas) con enzimas que se liberan durante las infecciones, las reacciones alérgicas y el asma[1].

Macrófagos: son células del sistema mononuclear fagocítico (SMF), que se originan en la médula ósea, como monoblastos, y luego se diferencian en promonocitos y monocitos[1].

Edema: Hinchazón blanda de una parte del cuerpo, que cede a la presión y es ocasionada por la serosidad infiltrada en el tejido celular[1].

Fibroblastos: Un fibroblasto es un tipo de células que contribuye a la formación de tejido conectivo, un material celular fibroso que soporta y conecta otros tejidos u órganos del cuerpo[1].

Necrosis: Degeneración de un tejido por muerte de sus células[1].

Metaplasia: es un cambio todavía reversible en el que una célula diferenciada se sustituye por otro tipo de célula[1].

Bronquiectasias quísticas: consisten en la dilatación y destrucción de los grandes bronquios causadas por inflamación y una infección crónica[1].

Alvéolo pulmonar: saco de aire localizado en los extremos finales del árbol bronquial[1].

Hipoxemia: Déficit de oxígeno en un organismo[1].

Hipercapnia: Aumento de la presión parcial del dióxido de carbono (CO2) en la sangre, producida, de forma más frecuente, por hipoventilación alveolar o por desequilibrios en la relación ventilación-perfusión pulmonar[5].

Cianosis: Coloración azul y alguna vez negruzca o lívida de la piel , debida a trastornos circulatorios[1].

Taquipnea: Aceleración del ritmo respiratorio[1].

Sibilancia: Sonido agudo al paso del aire por los conductos respiratorios , debido a un estrechamiento bronquial[1].

Cor pulmonale: Es una afección que causa insuficiencia del lado derecho del corazón. La presión arterial alta prolongada en las arterias pulmonares y en el ventrículo derecho del corazón puede provocar cor pulmonale[1].

Instilación: Echar poco a poco, gota a gota, un líquido en otra cosa[1].

Hipertensión pulmonar: reconocida como el aumento de la resistencia vascular pulmonar a nivel de la arteriola pulmonar (PAPm) ≥ 25mmHg[5].

Catabolismo: s el proceso de degradación de nutrientes complejos en sustancias simples para la obtención de energía para el organismo[1].

Diurético: Que tiene virtud para aumentar la excreción de la orina[1].

Flujo espiratorio: mayor flujo que se alcanza durante una maniobra de espiración forzada[5].

Broncodilatador: fármacos actúan dilatando los bronquios y permitiendo el paso del aire[1]. Los más usados son de dos tipos: los agonistas beta2 adrenérgicos y los anticolinérgicos.

Esteroide: Sustancia de estructura policíclica de la que derivan compuestos de gran importancia biológica, tales como los ácidos biliares y algunas hormonas[1].

Metilxantina: Compuesto derivado de la purina, que tiene efectos estimulantes sobre el sistema nervioso y el corazón, diuréticos y broncodilatadores[5].

Neumocitos: Célula que forma la pared de los alvéolos de los pulmones[1].

Corioamnionitis: una infección de la placenta y del líquido amniótico.[1] Se presenta con más frecuencia cuando el saco amniótico ha estado roto por mucho tiempo antes del nacimiento.

Citoquinas: Polipéptido responsable del crecimiento y la diferenciación de distintos tipos de células[1].

Efecto Marangoni: hay un gradiente de tensión superficial que permite la transferencia de una masa al largo de una interfaz entre dos fluidos[7].

Survanta: beractant, es un surfactante preparado de pulmón de origen bovino[5].

Curosurf: poractan alfa, es un surfactante preparado a partir de pulmón porcino[5].

II.- Relación de cuadros, gráficas e ilustraciones

Cuadro 1. Definición de Displasia Broncopulmonar. Criterios diagnósticos. (Fuente: Consenso SIBEN)..... 16

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas. Criterios diagnósticos. (Fuente: Silvia M, et al)..... 25

Cuadro 3. Clasificación radiográfica actual de la displasia broncopulmar. (Fuente: Silvia M, et al)..... 29

Gráfica 1. Recién nacidos incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca. (Fuente: Expediente clínica)..... 40

Gráfica 2. Recién nacidos divididos por sexo, de pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca. (Fuente: Expediente clínico)..... 41

Gráfica 3. Vía de resolución del embarazo de pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca. (Fuente: Expediente clínico)..... 42

Gráfica 4. Recién nacidos, peso promedio, de pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca. (Fuente: Expediente clínico)..... 43

Gráfica 5. Resultados de diagnóstico de displasia broncopulmonar (DBP) de pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca. (Fuente: Expediente clínico)..... 44

Gráfica 6. Oxígeno domiciliario en pacientes diagnósticados con displasia broncopulmonar, de pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca. (Fuente: Expediente clínico)..... 46

Gráfica 7. Mortalidad de pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca. (Fuente: Expediente clínico)..... 47

Gráfica 8. Dependencia de oxígeno de pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca. (Fuente: Expediente clínico)..... 48

Gráfica 9. Retinopatía del prematuro pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca. (Fuente: Expediente clínico)..... 50

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca. (Fuente: Expediente clínico)..... 45

Tabla 2. Características de los pacientes incluidos en el estudio que alcanzaron los 28 días de vida en el periodo de agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca. (Fuente: Expediente clínico)..... 49

III.- Resumen

Objetivo: La supervivencia de los recién nacidos prematuros 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. 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. En la actualidad existen múltiples estrategias basadas en evidencia que buscan disminuir su incidencia.

La budesónida es un esteroide inhalado con un fuerte efecto tópico, pero con efectos sistémicos mínimos; se ha administrado de forma efectiva a los pulmones de los animales usando surfactante como vehículo. Los propósitos de este estudio fueron determinar si la instilación intratraqueal temprana de budesónida usando surfactante como vehículo mejoraría el estado pulmonar, reduciría la mortalidad y reduciría la morbilidad por enfermedad pulmonar crónica.

Material y métodos: Cohorte 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 200mg por cada kilogramo de peso de surfactante y al grupo de estudio (Grupo B) se le administró 200mg 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 2022 se incluyeron en el protocolo 192 recién nacidos que cumplieron los criterios, 81 en el grupo A (surfactante) y 111 en el grupo B (surfactante-budesónida). Analizando ambos grupos, el diagnóstico de displasia broncopulmonar es muy similar en ambos grupos con clasificación leve; sin

embargo, la mortalidad en ambos grupos difiere siendo considerablemente menor en grupo B. No hubo efectos adversos inmediatos y clínicamente significativos asociados con el uso de surfactante/budesónida.

Conclusiones: Este estudio indicó que la instilación intratraqueal posnatal temprana de budesónida usando surfactante como vehículo, disminuyó significativamente el resultado combinado de muerte o enfermedad pulmonar crónica en bebés prematuros pequeños sin causar efectos adversos inmediatos.

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

Abstract

Objective: The survival of premature newborns continues to rise, attributing to the constant technological and scientific advance. Despite these advances, Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) is one of the major complications of premature infants. It currently represents the first cause of respiratory morbidity in preterm newborns who survive beyond 28 days of life and is a public health problem and represents a waste of resources for the health sector. Currently there are multiple evidence-based strategies that seek to reduce its incidence.

Budesonide is an inhaled steroid with a strong topical effect but minimal systemic effects; it has been effectively administered to the lungs of animals using surfactant as a carrier. The purposes of this study were to determine whether early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle would improve pulmonary status, reduce mortality, and reduce morbidity from chronic lung disease.

Material and methods: Controlled, randomized, one-blind cohort. It was administered to preterm newborns weighing between 750 and 1500g and with a gestational age <32 weeks of gestation with clinical data and chest X-ray compatible with Respiratory Distress Syndrome, surfactant and surfactant with budesonide. It was divided into two groups: control (surfactant) and the study group (surfactant + budesonide). The control group (Group A) was given 200mg per kilogram of weight of surfactant and the study group (Group B) was given 200mg per kilogram of weight of surfactant together with 250mcg per kilogram of weight of budesonide, and followed them up until they were discharged (improvement or death).

Results: During the period from August 2018 to July 2022, 192 newborns who met the criteria were included in the protocol, 81 in group A (surfactant) and 111 in group B (surfactant-budesonide). Analyzing both groups, the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia is very similar in both groups with a mild classification; however, mortality in both groups differed, with difficulty being less in group B. There

were no immediate and clinically significant adverse effects associated with the use of surfactant/budesonide.

Conclusions: This study indicated that early postnatal intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle significantly decreased the combined outcome of death or chronic lung disease in small preterm infants without causing immediate adverse effects.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, respiratory distress syndrome type 1, surfactant, budesonide.

IV.- Introducción

La supervivencia de los recién nacidos prematuros 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[6]. Es una enfermedad pulmonar crónica consecuencia de múltiples factores, aunque existe una tendencia a disminuir su incidencia[8], 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, 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 adulta[9].

La displasia broncopulmonar (DBP) fue descrita por primera vez por Norhway el al en 1967[10], pero es en 2001 cuando la NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) define los criterios actuales de DBP "*nueva*", ya que la DBP se atribuye a un mal desarrollo del pulmón, disminución de la alveorización y de origen multifactorial debido a la prematurez[11]. La patogénesis se conoce cada vez mejor pero aún queda mucho por conocer, ya que es multifactorial, existen mecanismos prenatales y postnatales, siendo la prematurez el principal determinante en desarrollar DBP[2].

Siguiendo el principio para usar surfactante como vehículo está basado en el fenómeno físico, "efecto Marangoni"[7], 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 convección[7], siendo más consistente que usando solución salina como vehículo.

Entre septiembre 1 de 2004 y febrero 28 de 2006, se realizó un estudio piloto realizado por Tsu F. Ye y cols. donde administraron budesónida endotraqueal

usando surfactante como vehículo, los resultados reportados fueron favorables hacia el grupo budesónida más surfactante, 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 DBP[12]. Otro estudio en 2016 por Tsu F. Yeh, Chung M. Chen[13] mostró una reducción significativa de la incidencia de DBP ó muerte comparada con surfactante solo[13].

En México se han realizado previamente 2 estudios piloto con las mismas indicaciones y grupos controles; sin embargo, no son estadisticamente significativos. Por lo que se realiza este cohorte 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 200mg por cada kilogramo de peso de surfactante y al grupo de estudio (Grupo B) se le administró 200mg 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).

V.- Antecedentes

En años recientes la sobrevida de bebés pretérmino extremo ha aumentado, pero la displasia broncopulmonar (DBP) continúa siendo una causa de morbimortalidad, existe una gran variabilidad en la incidencia de DBP en los diversos centros internacionales, pero es la enfermedad crónica que afecta alrededor del 50% de los recién nacidos menores de 28 SDG, en un 30% a los menores de 32 SDG a nivel global[14]. En USA, la DBP es la enfermedad pulmonar crónica de la infancia más frecuente y afecta a 10,000 infantes pretérmino anualmente en ese país[14], en Latinoamérica estudios realizados en Argentina, Chile, Paraguay y Perú reportan una incidencia del 24.4%[15]. En México la prevalencia de RNPT es de 10% de los recién nacidos en nuestro país, de los cuales 8-12% tiene muy bajo peso al nacer, menos de 1200 gramos o de menos de 32 SDG, siendo la población susceptible a desarrollar DBP. La incidencia de DBP en menores de 1500 gramos es del 20-40% y en menores de 1000 gramos es del 40 al 60% según el Instituto Nacional de Perinatología[16].

En nuestro hospital al ser centro de referencia del estado de embarazos de alto riesgo existen nacimientos prematuros, durante el año 2018 hubo una incidencia de DBP del 37.8%, en el 2019 del 37%, en el 2020 del 17%, en el 2021 del 21.5%, y durante este año 2022 hasta el mes de abril 17.7%. La DBP es una enfermedad de alto costo para la salud, ya que tiene complicaciones a corto y largo plazo[17]. 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[17].

Para entender el desarrollo de SDR y DBP es necesario tener el conocimiento sobre la embriología del parénquima pulmonar, la cual cuenta con 5 etapas, la etapa sacular es a partir de la semana 26 de gestación donde se desarrolla la red capilar en mesénquima circundante, los sáculos tapizados por células planas que corresponden a los neumocitos tipo I y II, los tipos II son los responsables de la

producción, síntesis y reparación del epitelio alveolar, cualquier alteración de la embriología aumentará el desarrollo para DBP[5].

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%[19].

-Prevención del parto pretérmino: con el uso de tocolíticos como ritodrine, nifedipino, indometacina[17].

-Evitar inflamación/infección prenatal y posnatal: no se ha demostrado que la corioamnionitis se asocie a un mayor riesgo de DBP[15]; sin embargo, la sepsis neonatal en un estudio prospectivo se observo que, en RN menores de 1500 gramos, se encontró que es una morbilidad asociada[5].

-Uso de esteroides prenatales: su administración se asocia a una disminución de la severidad del síndrome de dificultad respiratoria y mortalidad neonatal[5].

-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 oxígeno[18].

-Utilización profiláctica y precoz del surfactante exógeno para el síndrome de dificultad respiratoria tipo 1[20,21].

-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 persistente[2].

-Hiperoxia[5]: 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 oxigeno reactivos citotóxicos y un sistema antioxidante inmaduro del recién nacido.

-Optimización de la ventilación convencional[5]: 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 incidencia[2].

Sin embargo; a pesar de que estas estrategias que han conseguido disminuir la DBP en prematuros mayores de 1500 gramos, 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 respiratoria[18]. 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 se encuentran 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 estadios radiográficos[18]:

Cuadro 1.- 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, retoculolineales y localizadas centralmente

3	Extensas opacidades retículolineales, 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.

Adaptado de Silvia M, et al[6].

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 posible[22]. Pese a diversas estrategias sólo la vitamina A tiene eficacia demostrada; sin embargo, no hay estudios que justifiquen la administración de esta de rutina[23]; 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 estudios que demuestren su eficacia[16].

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 diuréticos[5]. Se utilizan corticoesteroides inhalados y sistémicos, agonistas betaadrenérgicos para controlar

la hiperreactividad bronquial, retención de líquido pulmonar y el defecto de oxigenación[5].

Asistencia respiratoria mecánica y era post surfactante

Para minimizar el daño pulmonar y la toxicidad por oxígeno, la ventilación en el RNPT debe tener parámetros mínimos posibles, para mantener las siguientes metas pH de 7.20-7.30, PaCO2 45-55 mmHg, y PaO2 45-70 mmHg con SpO2 86-94%, por lo que se recomienda tiempos inspiratorios de 0.2-0.3 segundos, PEEP 5-7 cmH2O, Vt no mayor a 4 a 5 ml/kg, y destete lo más pronto posible del soporte respiratorio[2].

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 DBP[10], 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 respiratorias[10].

El surfactante se encuentra en el pulmón de mamíferos y su función principal es disminuir la tensión superficial de los alvéolos, 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, Fujiwara utiliza surfactante de origen bovino vía intratraqueal con buenos resultados en el tratamiento de estos prematuros[24]. El surfactante usado ampliamente en el mundo tiene su origen natural ya sea bovino o porcino y sintético, 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 respiratorio[25].

Uso de esteroides como preventivo

Por otro lado, se tiene 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 antiiflamatorios[7], 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 neurológica[12].

También se han utilizado esteroides inhalados en prematuros sin embargo, su aplicación es desafiante y sus efectos son limitados[28], 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 CCL2[26], 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 pulmones[26] ya que la budesónida no es metabolizado por células pulmonares sino conjugado con ácidos grasos y resultando en C-21 hidroxyl y posteriormente conjugado para salir al medio lo que resultaría en su efecto por más días localmente. La budesónida absorbida a la circulación es rápidamente metabolizada en hígado a 16-a-hidroxyprednisolona, con baja actividad glucocortioide y con vida media de 4 horas[26]. Esta ya es una medida promisoria descrita recientemente incluso en las recomendaciones del consenso clínico de SIBEN; sin embargo, no se puede recomendar su utilización como estándar ya que se necesita de estudios con mayor tamaño de muestra y situaciones clínicas diferentes para poder conocer mejor a quien beneficia y si no hay efectos a largo plazo.

Uso de surfactante y budesónida endotraqueales

Previamente investigadores Fajardo et al, Mimmo et al y Chen et al habían aplicado surfactante y esteroide en modelos animales[27,] siguiendo el principio para usar surfactante como vehículo está basado en el fenómeno físico, "efecto Marangoni"[7], 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 convección[12], siendo más consistente que usando solución salina como vehículo. En 2019 Ming Cheng y colaboradores, concluyen mediante el uso de escaneo por Nano/PET digital, que tanto el uso de survanta y Curosurf tienen la misma estabilidad química con el uso de surfactante, al usarlo como vehículo para su liberación en pulmón[27].

Entre septiembre 1 de 2004 y febrero 28 de 2006, 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)[12]. Los resultados reportados fueron favorables hacia el grupo budesónida más surfactante: niños fueron extubados en las primeros dos semanas, requirieron sólo 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 DBP[12]. 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 sólo el 4% puede pasar a plasma por 8

horas[12], 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[13] 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 sólo 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 solo[13]. No se observaron efectos adversos serios[13]. 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 DBP[13].

En México durante el año junio 2013 a agosto 2013 en el Cento Médico Nacional La Raza se realizó un estudio piloto de 15 pacientes cumpliendo los requisitos de peso de 750g a 1500g, menores de 32 SDG con datos de SDR, excluyendo a RN con malformaciones congénitas mayores, y se dividieron en 2 grupos, budesónida + surfactante y solo surfactante, este estudio tuvo como resultado y coincidio con lo reportado por la literatura que el grupo control de budesónida se observó disminución de DBP, disminución de estancia intrahospitalaria y de ventilación mecánica[28].

En el año de 2021, en la ciudad de Puebla en México, se realizó otro estudio sobre el uso de budesónida + surfactante, donde se incluyeron 56 recién nacidos menores

de 32 semanas, se dividio en grupo control surfactante 41 RN y grupo intervención (budesónida + surfactante) 15 RN, se concluyó que la incidencia de DBP no hubo diferencia entre los 2 grupos, por lo que difiere de la literatura[29].

Durante agosto de 2018 a julio de 2020 se realiza un estudio cohorte, a un ciego, en el Hospital General de Pachuca con una muestra de 123 recién nacidos, divididos en 2 grupos 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), en ambos grupos, los resultados son muy similares, estadísticamente no es significativo, sin embargo, tiene el sesgo de ser una muestra pequeña y por lo cual se continua con esta cohorte, se necesita una muestra mayor para tener resultados similares a los que reporta la literatura internacional[30]. 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[30].

VI.- Marco Teórico

La displasia broncopulmonar (DBP) es la enfermedad crónica más frecuente asociada a prematurez, se asocia con hospitalizaciones prolongadas, alteraciones nutricionales y neurodesarrollo y hasta la muerte por insuficiencia cardio-pulmonar crónica[2]. 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, control de oxigeno al nacimiento, y nuevas terapéuticas neonatales[19]. En la actualidad existen múltiples estrategias basadas en evidencia que buscan disminuir su incidencia; sin embargo, la medida más efectiva es sin duda evitar la prematuridad[31].

La DBP ya no es una enfermedad limitada al período perinatal, datos recientes han demostrado que los bebés prematuros no sólo tendrán morbilidad respiratoria en su infancia, sino también en la vida adulta ya que disminuye la función pulmonar, disminución de la función ventricular derecha, y mayor riesgo cardiovascular e incidencia mayor de hipertensión arterial en edad tempranas de la vida. Por lo que es un gran desafío terapéutico que requiere esfuerzos continuos de investigación y trabajo multidiciplinario[8].

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) 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[4]. 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 pulmonar[9].

Para la evaluación de los recién nacidos prematuros, se utiliza el test de Ballard que determina la edad gestacional según su madurez neuromuscular y física, como se describe en anexo 2, por medio de la cual se asigna la edad gestacional en los recién nacidos prematuros donde no se utiliza la evaluación capurro.

La displasia broncopulmar es una enfermedad pulmonar crónica consecuencia de múltiples factores, aunque existe una tendencia a disminuir su incidencia[8], 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 adulta[9].

Displasia Broncopulmonar

La displasia broncopulmonar (DBP) fue descrita por primera vez por Norhway el al[7] 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%[7], 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 disponible[10].

En 1967 por Northway et al[8] describió por primera vez a la DBP "*clásica",* secuela final del recién nacido, a la insuficiencia respiratoria crónica de la prematuridad, la cual se caracterizaba por un síndrome de distrés respiratorio grave[32], 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 enfermedad[16].

En 2001, la NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) define los criterios actuales de DBP "*nueva*", ya que la DBP se atribuye a un mal desarrollo del pulmón, disminución de la alveorización y de origen multifactorial debido a la prematurez[33] y diferenció según la edad gestacional, con corte en el uso de oxigeno por lo menos 28 días[33] y la semana 32 corregida , donde los mayores a esta edad sumado a la necesidad de oxigeno o de apoyo ventilatorio se puede diagnosticar DBP, la gravedad permite predecir su evolución y el seguimiento a largo plazo, cabe mencionar que las características radiográficas no fueron consideradas para la nueva clasificación y las formas severas se asocian con mayor mortalidad y diversas morbilidades. Se clasifica en[2]:

Cuadro 2. Definición de Displasia Broncopulmonar. Criterios diagnósticos.		
< 32 SDG	Evaluación a las 36 SDG 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

>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

Adaptado de: Consenso SIBEN[2]**.**

La incidencia o prevalencia de DBP no se conoce con detalle, ya que es una enfermedad en recién nacidos pretérmino (RNPT) que sobreviven, siendo la incidencia variable, entre los recién nacidos (RN) < 32 semanas de edad de gestación (SEG) varía considerablemente según el centro de atención, que van desde 13.7% en la Red Neonatal Israelí[5], de 12.3 y 14.6% de las redes neonatales canadiense y japonesa[5], respectivamente, y de 26 a 30% en la Red de Vermont Oxford[5]. El Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes, en México ha reportado una incidencia en RN con peso <1500 g al nacer de 11.9% y en <1 000g de 28% entre 1995-1997[5].

Patogenia de la displasia broncopulmonar

La patogénesis se conoce cada vez mejor pero aún queda mucho por conocer, ya que es multifactorial, existen mecanismos prenatales y postnatales, siendo la prematurez el principal determinante en desarrollar DBP, por el desarrollo pulmonar incompleto, déficit de factores protectores contra la lesión de producida por el

ventilador y el daño oxidativo[2]. Se describen múltiples factores patogénicos, los más importantes son volutrauma y la hiperoxia sobre el pulmón inmaduro dado por la ventilación mecánica[6].

-Volutrauma[6]: 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.

-Barotrauma[6]: 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 terapéutica[6].

-Inflamación: es un proceso complejo en el que intervienen citoquinas pro y antiinflamatorias, leucotrienos, prostaciclinas 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, ocasionando disrupción de la formación alveolar[32].

-Infección: se han realizado investigaciones en recién nacido menores de 1000 gramos donde se aisló ureoplasma, y en el 82% de estos desarrollaron DBP[6].

Histopatología

La histopatología de la displasia broncopulmonar se divide por etapas[6]; 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 enfisematosis e hipertrofia del músculo liso bronquial.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico es variable, en la fase aguda de la enfermedad no tiene características propias, pero en la fase crónica se encuentran alteraciones de la funcionalidad y/o morfología pulmonar, siendo la manifestación principal la dependencia persistente del oxígeno, lo que ocasiona una alteración en la relación ventilación-perfusión e incremento de espacio muerto, lo que suele traducirse en hipoxemia, episodios de desaturación e hipercapnia, en las formas graves dificulta alimentarse, irritabilidad, sueño irregular, fallo en el crecimiento, episodios de cianosis, e infecciones de repetición. Además, que puede acompañarse de hipertensión pulmonar[2]. Pero podemos separar los síntomas y signos de acuerdo a sitio de afectación[6]:

Cuadro 3. 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.

Adaptado de Silvia M, et al[6].

Prevención

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 prematurez[9]. 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 sistémico[9],

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.

Tratamiento

En el tratamiento aún no se conoce el requerimiento de oxígeno y saturación ideal una vez establecido el diagnóstico de DBP, se suele recomendar mantener una SpO2 mayor a 89% y no más de 96%, la hiperoxemia es nociva, pero la hipoxemia persistente y los episodios de desaturación, aumenta la resistencia vascular pulmonar y el riesgo de hipertensión pulmonar[2.]

La restricción hídrica en los primeros días actúa como factor preventivo, y es parte importante la nutrición en estos pacientes que asegure un aporte nutricional 140-180 cal/kg/día para mantener un aumento ponderal de entre 15-30 gramos/día[5], con un aporte proteico de 3-4 g/kg/día[2], ya que estos pacientes tienen un aumento del estado catabólico y del trabajo muscular y requieren 15-25% más calorías, además del uso de alimentación exclusiva de leche materna, además de suplementos como vitaminas A siendo la única con evidencia para prevenir DBP[2], así como la suplementación de calcio 150-200mg/kg/día, fósforo 60-90mg/kg/día y vitamina D 100-1000UI/día, para evitar la osteopenia del prematuro[2].

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 y su uso debe limitarse[35].

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 alergia[9], además se reserva para el paciente que puede ser destetado del respirador[2]. Y uso de metilxantina en caso de apnea, además de tener un efecto broncodilatador, diurético con efecto en la musculatura diafragmática[9].

El uso de vitamina A, es uno de los medicamentos que han demostrado prevención de DBP; sin embargo, aun no hay estudios que recomienden su administración a todos los RNPT, al ser la vitamina A un antioxidante protege del daño oxidativo pulmonar[2]. Y el uso de vitamina D tiene un papel en el desarrollo pulmonar fetal, regulación de la inmunidad y reparación del daño por lo que se recomienda su administración además como preventivo de la osteopenia del prematuro[2].

VII. 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. 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 sobrevida 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.

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 intrataqueal budesónida y se uso surfactante como vehículo, y se mostró mejoría significativa en el estado pulmonar así como estudios multicéntricos aletorizados de Yeh et al (2008), Yeh et al (2016), en México en 2013 por Zacarías, doble ciego por Suárez (2018), y Hernández (2020) en la ciudad de Pachuca, y Sifuentes en 2021, 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.

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.

VIII. - Objetivos

General:

1. Determinar si la administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros meritorios de aplicación de factor surfactante por síndrome de dificultad respiratoria tipo 1.

Específicos:

1. Determinar si la administración temprana de budesónida usando surfactante como vehículo disminuye la necesidad de oxigeno complementario a las 36 SDG o alta.
2. Determinar si la administración de surfactante solo, disminuye la necesidad de oxigeno complementario a las 36 SDG o alta.
3. Comparar la incidencia de displasia broncopulmonar en grupo budesónida usando surfactante como vehículo y surfactante solo.
4. Comparar según la clasificación de displasia broncopulmonar, la gravedad de displasia broncopulmonar en grupo budesónida usando surfactante como vehículo y surfactante solo.

IX.- 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 díficil y no han demostrado ser efectivos, por lo que se busca encontrar un tratamiento, que su vía de administración no sea díficil, 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 intrataqueal budesónida y se uso surfactante como vehículo, y se mostró mejoría significativa en el estado pulmonar así como estudios multicéntricos aletorizados de Yeh et al (2008), Yeh et al (2016), en México en 2013 por Zacarías, doble ciego por Suárez (2018), y Hernández (2020) en la ciudad de Pachuca, y Sifuentes en 2021, 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.

X.- 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 tipo 1 meritorio de aplicación de surfactante.

Hipótesis alterna

La administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo no disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros con antecedente de síndrome de dificultad respiratoria tipo 1 meritorio de aplicación de surfactante.

XI. Material y métodos

XI.1. Diseño de investigación

Cohorte, controlado, aleatorizado, un ciego.

XI.2 Análisis de información

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

Para las variables cualitativas se usará 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 calculará Ji cuadrada de Pearson, entre los dos grupos de tratamiento. Y el análisis estadístico se llevará a acabo por STATA.

XI.3 Ubicación espacio- temporal

XI.3.1 Lugar

Hospital General de Pachuca, Pachuca de Soto, Hidalgo, en el área de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

XI.3.2 Tiempo

Periodo comprendido de agosto del 2018 a julio 2022.

XI.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.

XI.4 Selección de la población de estudio

XI.4.1 Criterios De Inclusión

1. Todos los recién nacidos pretérmino con peso de 750 g a 1500g.
2. Todos los recién nacidos <32SDG con datos clínicos de SDR (dificultad respiratoria, hipoxemia, hipercapnia, acidosis respiratoria)
3. Radiografía de tórax compatible con SDR.

XI.4.2 Criterios De Exclusión

1. 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)
2. Recién nacidos con sospecha de cromosomopatía incompatible con la vida. (Trisomía 13, Trisomía 18)

XI .4.3 Criterios De Eliminación

1. Recién nacidos referidos a otra unidad.

XI.5 Determinación Del Tamaño De Muestra Y Muestreo

XI.5.1 Tamaño De La Muestra

Censo de 192 pacientes.

XI.5.2 Muestreo

Se realiza censo de agosto 2018- julio 2022, no se usará muestreo.

XI. Aspectos éticos

Considerando que todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

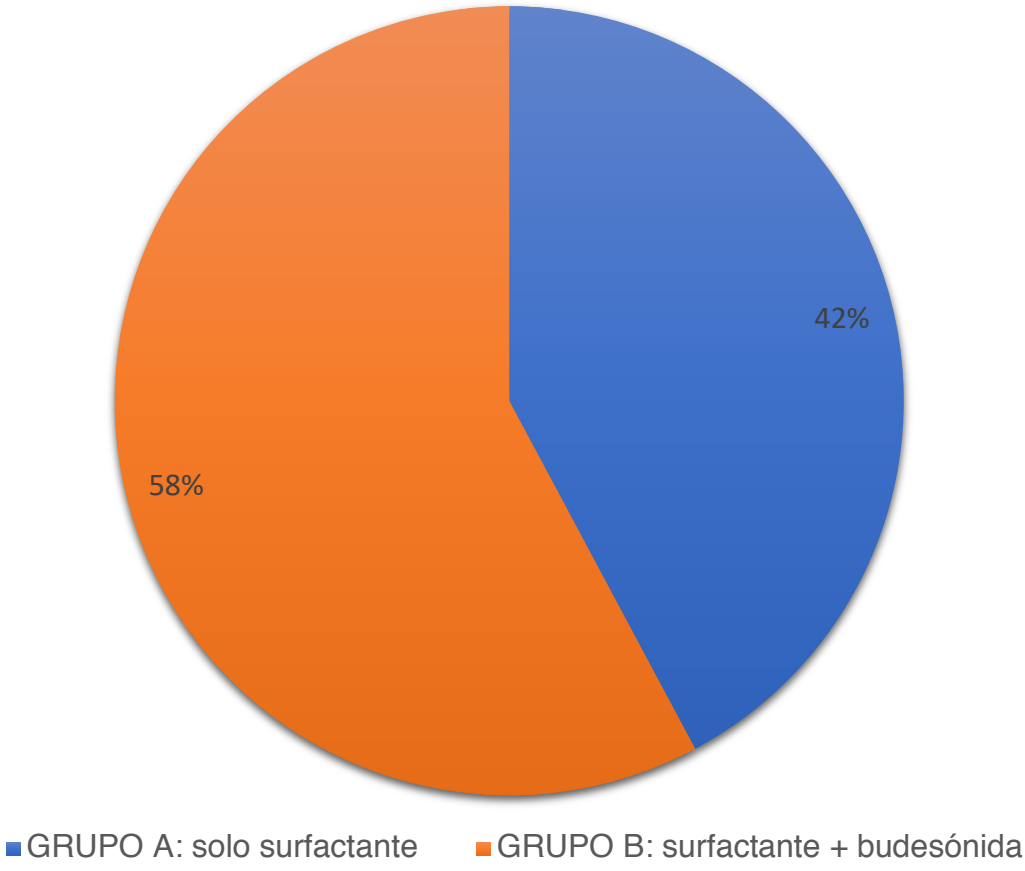
Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección III, Esta investigación corresponde a la clasificación: con riesgo mayor que el mínimo, de igual forma se anexa hoja de consentimiento informado.

Por otra parte, también se está considerando para su aplicación el Título Segundo, Capítulo III, De la Investigación en menores de edad o incapaces, Artículos 34-39.

XII. Resultados

Durante el periodo comprendido de agosto de 2018 a julio de 2022, se incluyeron en el protocolo 192 recién nacidos que cumplieron los criterios de inclusión, y a quienes les fue administrado el tratamiento, 81 en el grupo A (surfactante) y 111 en el grupo B (surfactante-budesónida). Como se muestra en la gráfica 1.

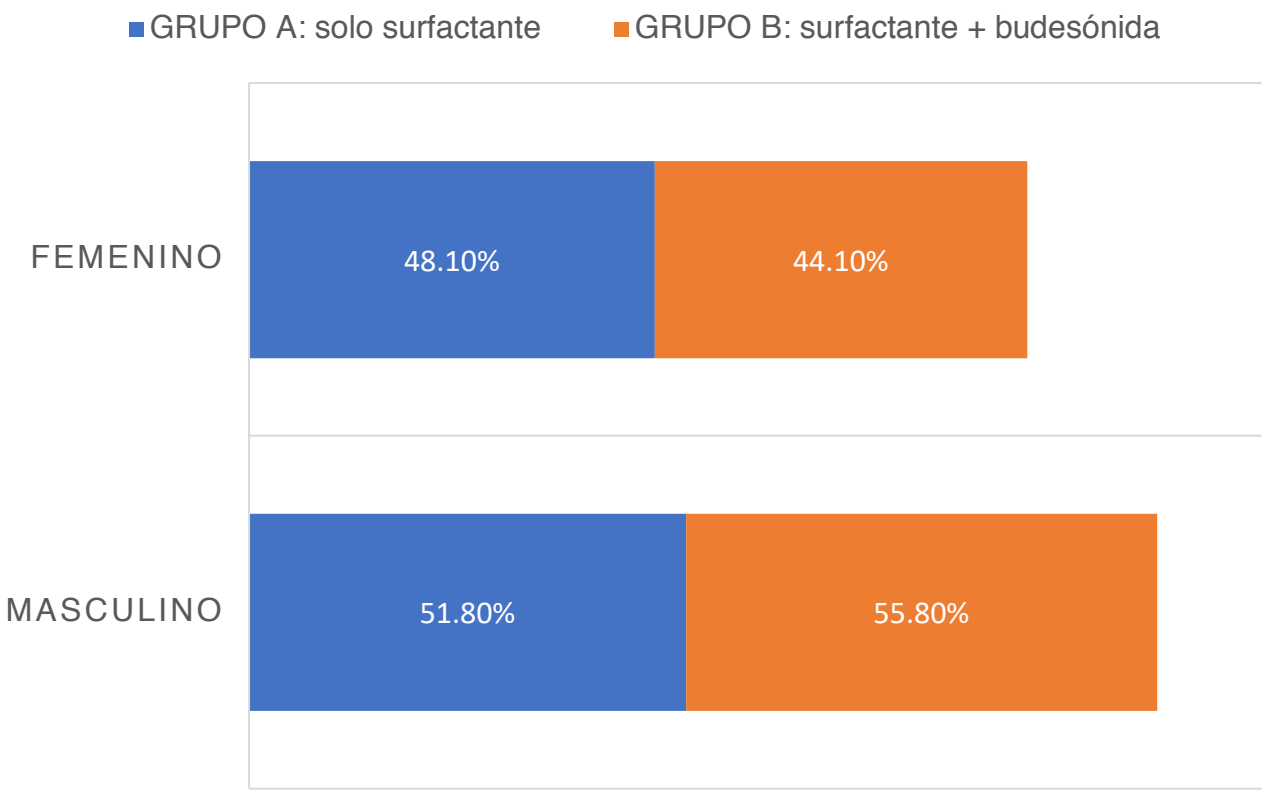
Gráfica 1.- Recién nacidos incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca.



Fuente: expediente clínico

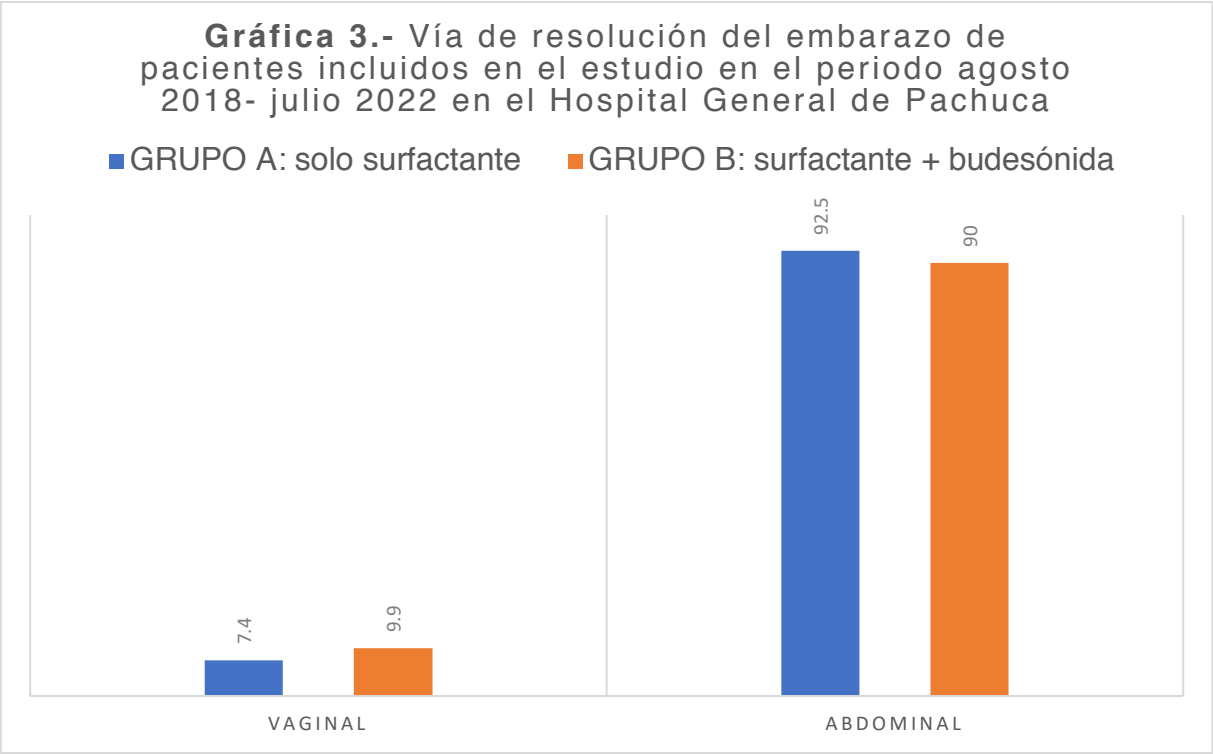
Como se observa en la gráfica 2, la población en grupo B es significativamente mayor, sin embargo, en cuanto a sexo ambos grupos muestran que el sexo masculino es mayor en ambos grupos siendo para Grupo A 51.8% y Grupo B 55.8%, P= 0.670, al contrario, para sexo femenino Grupo A 48.1% y Grupo B 44.1%.

Gráfica 2.- Recién nacidos divididos por sexo, de pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca.



Fuente: expediente clínico

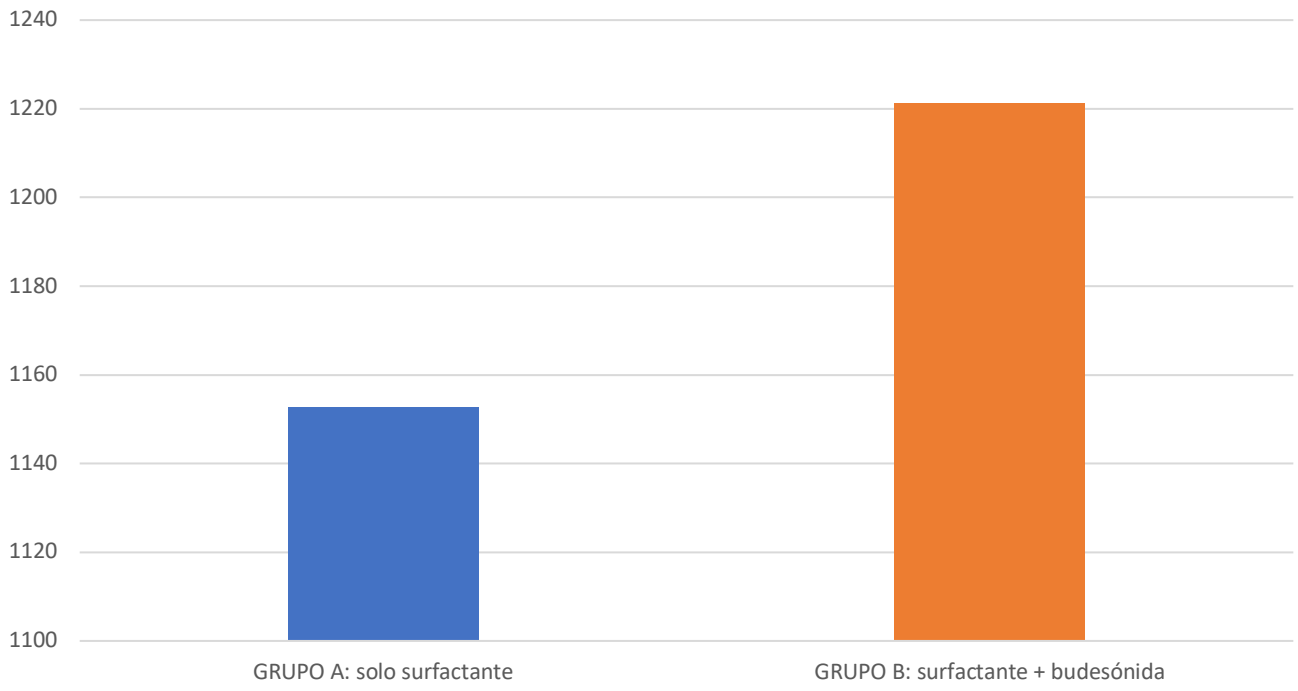
La vía de nacimiento en ambos grupos predomina vía cesárea ya que son embarazos de alto riesgo, por lo que se elige esta modalidad, siendo para Grupo A del 92.5% y Grupo B 90%, como se observa en gráfica 3.



Fuente: expediente clínico

El peso en ambos grupos difiere en promedio 68 gramos, encontrándose en grupo A 1152.65 ± 230 y en grupo B 1221.26 ± 263; como se observa en gráfica 4, 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.

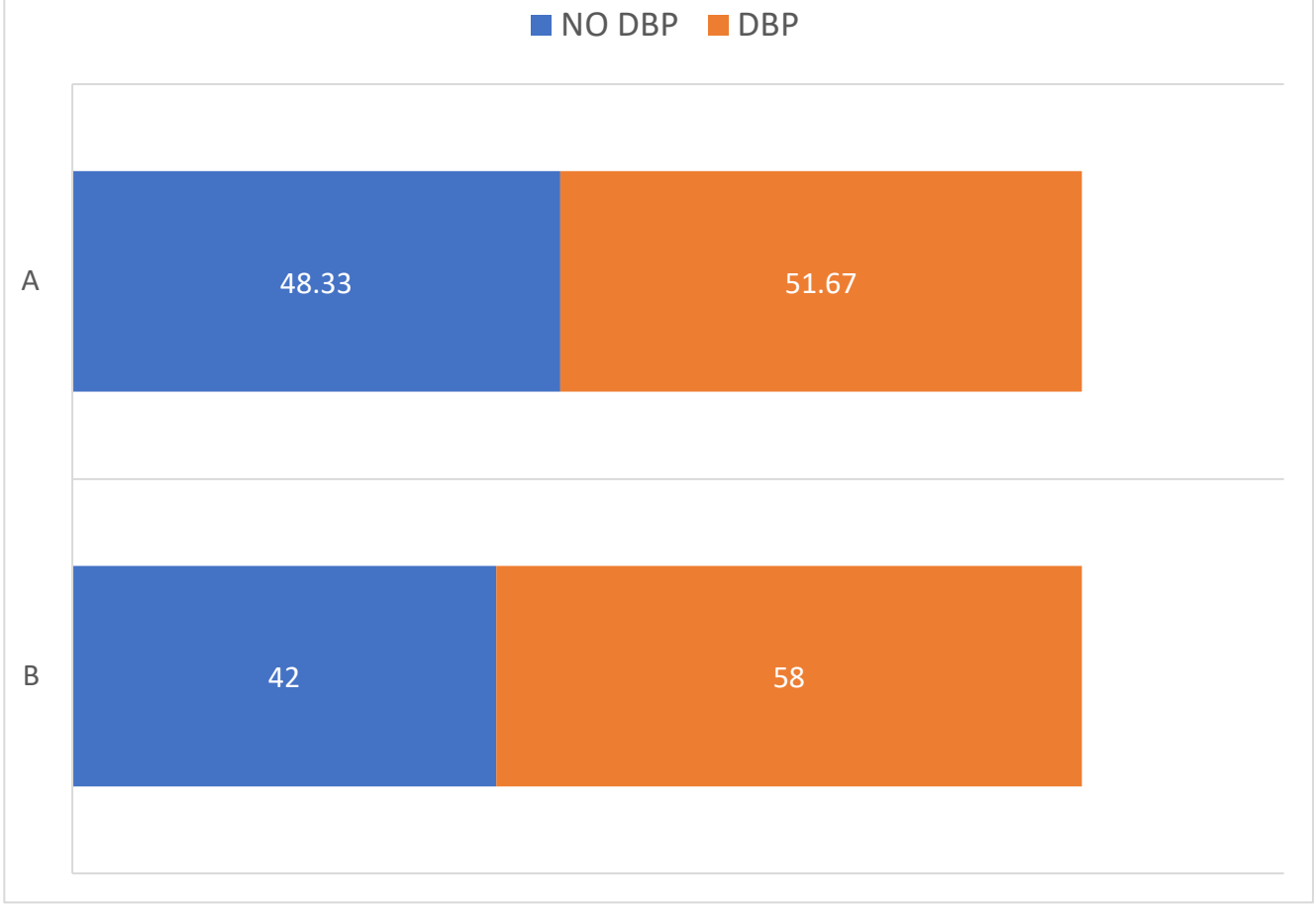
Gráfica 4.- Recién nacidos, peso promedio, de pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca



Fuente: expediente clínico

Analizando ambos grupos, el diagnóstico de displasia broncopulmonar es muy similar en ambos grupos, grupo A 51.67% y grupo B 58% con P=0.435, por lo que no es estadísticamente significativo, como se indica en gráfica 5.

Gráfica 5.- Resultados de diagnóstico de displasia broncopulmonar (DBP) de pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca.



En tabla 1, se engloba resultados obtenidos descriptivos entre Grupo A y Grupo B en forma comparativa.

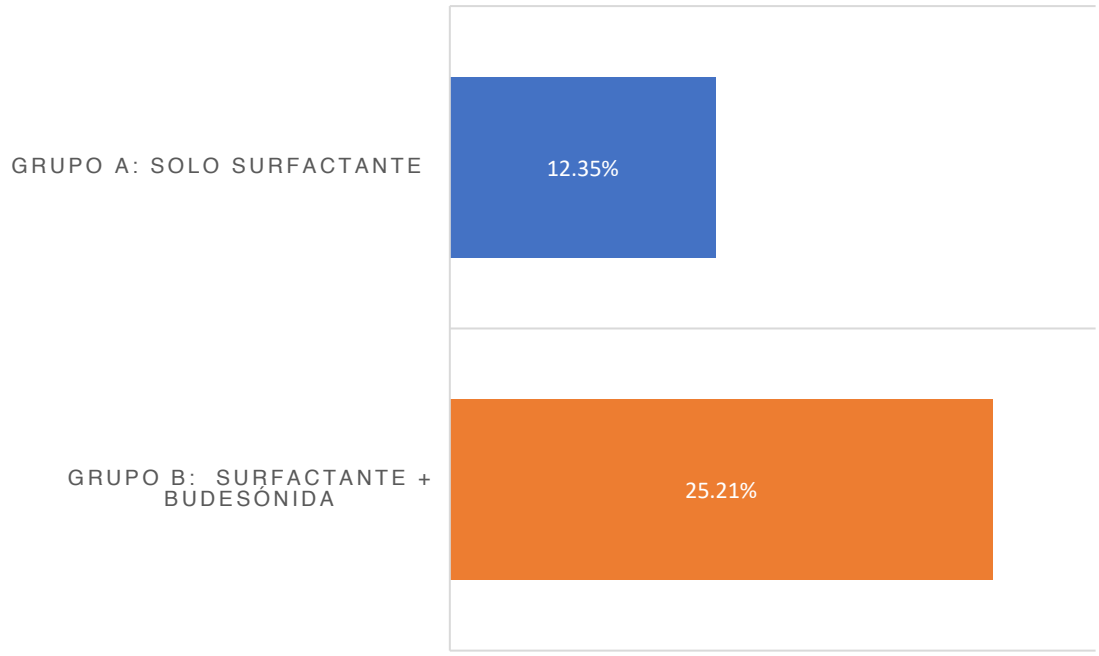
Tabla 1.- *Características de los pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca.*

Características	**Grupo A (n= 81)**	**Grupo B (n=111)**
Sexo, masculino/femenino	M 42 (51.8%) F 39 (48.1%)	M 62 (55.8 %) F 49 (44.1%)
Vía de nacimiento, cesárea/parto	C 75 (92.5%) P 6 (7.4%)	C 100 (90.0%) P 11 (9.9%)
Peso, media, +DE, G	1152.65 ± 230	1221.26.11 ± 263
SDG, media, +. -, semanas	30.1 ± 1	30.4 ±1

Fuente: expediente clínico

En todos los casos son displasia broncopulmonar en clasificación leve, de los cuales se van con oxígeno a casa a 0.5l/min en promedio, siendo para el grupo a A 12.35 % y grupo B 25.23%, (P= 0.027), siendo significativo que el grupo B se va con oxigeno domiciliario, como se observa en gráfica 6.

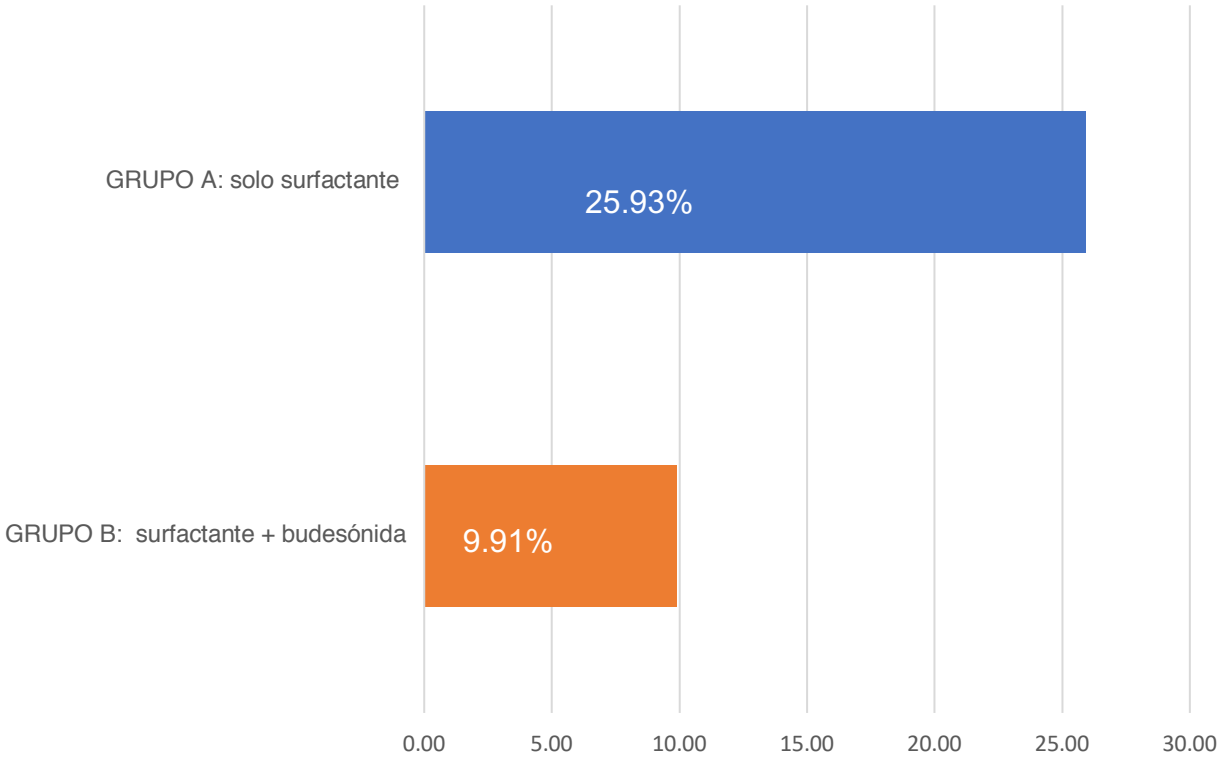
Gráfica 6.- Oxígeno domiciliario en pacientes diagnósticados con displasia broncopulmonar, de pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca.



Fuente: expediente clínico

Sin embargo, la mortalidad en ambos grupos difiere, siendo mayor en el grupo A con un 25.93% a comparación del grupo B con 9.91%, teniendo una P=0.03, esto se traduce a una mayor sobrevida de pacientes en el grupo B como se analiza en gráfica 7.

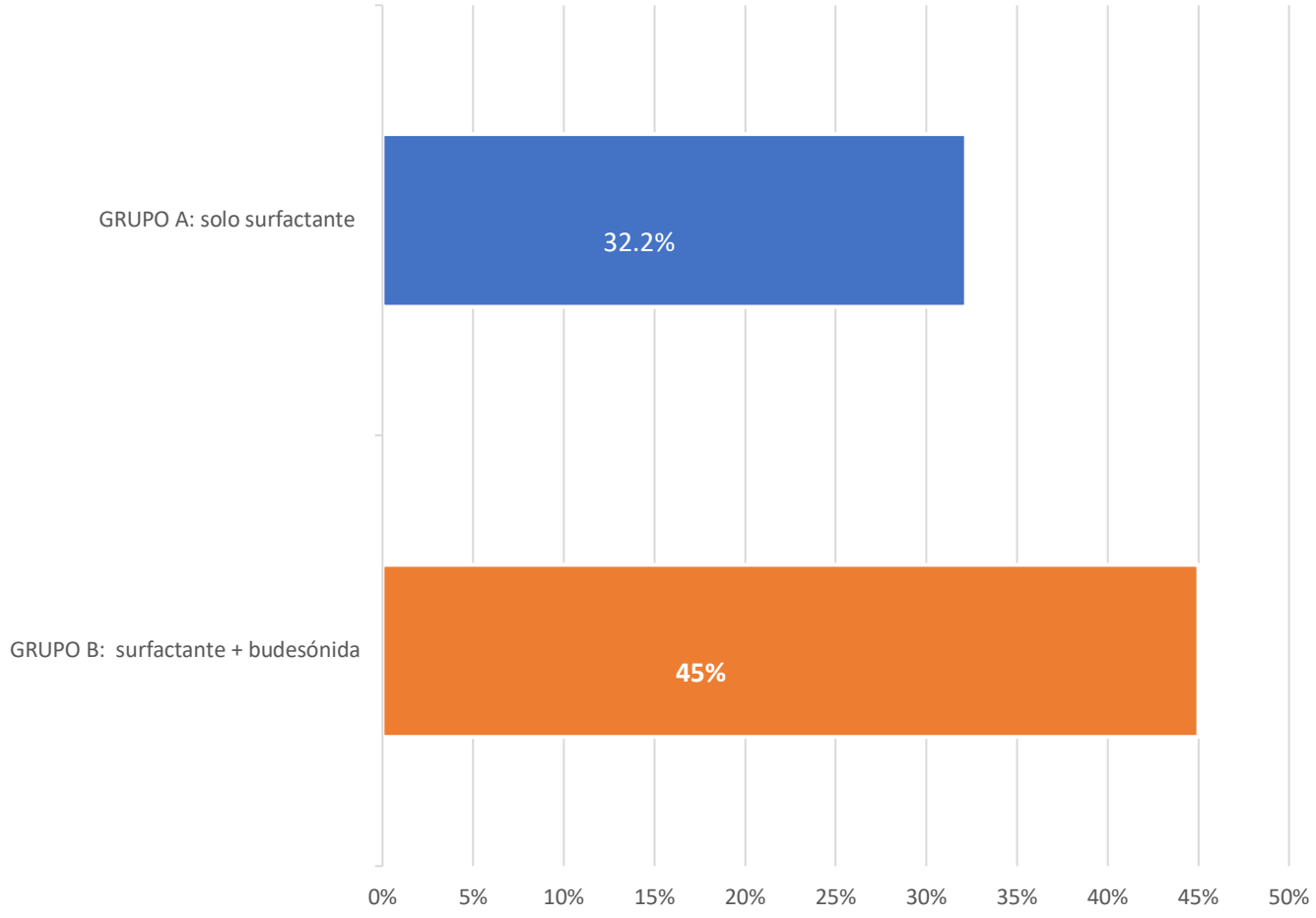
Gráfica 7.- Mortalidad de pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca.



Fuente: expediente clínico

En la gráfica 8, se observa que en el grupo B la dependencia de oxígeno fue mayor con 45% contrario a grupo A con 32.2%, donde se encontraron diferencias significativas ya que el valor de P de la prueba de hipótesis Ji-cuadrada de Pearson es de 0.027.

Gráfica 8.- Dependencia de oxígeno de pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca.



Fuente: expediente clínico

En la tabla 2, se observa que los días de ventilación mecánica se observa mayor en grupo B con 21.14 ± 1.86 contrario a grupo A 15.39 ±1.33 (P=0.0534); en cuanto a la presión inspiratoria pico se observa similar en ambos grupos PIP máxima grupo A 15.13 y grupo B 15.46 (p=0.6090). 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 promedio en ambos grupos su estancia hospitalaria es de 46.04 días.

***Tabla 2**.- Características de los pacientes incluidos en el estudio que alcanzaron los 28 días de vida en el periodo de agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca.*

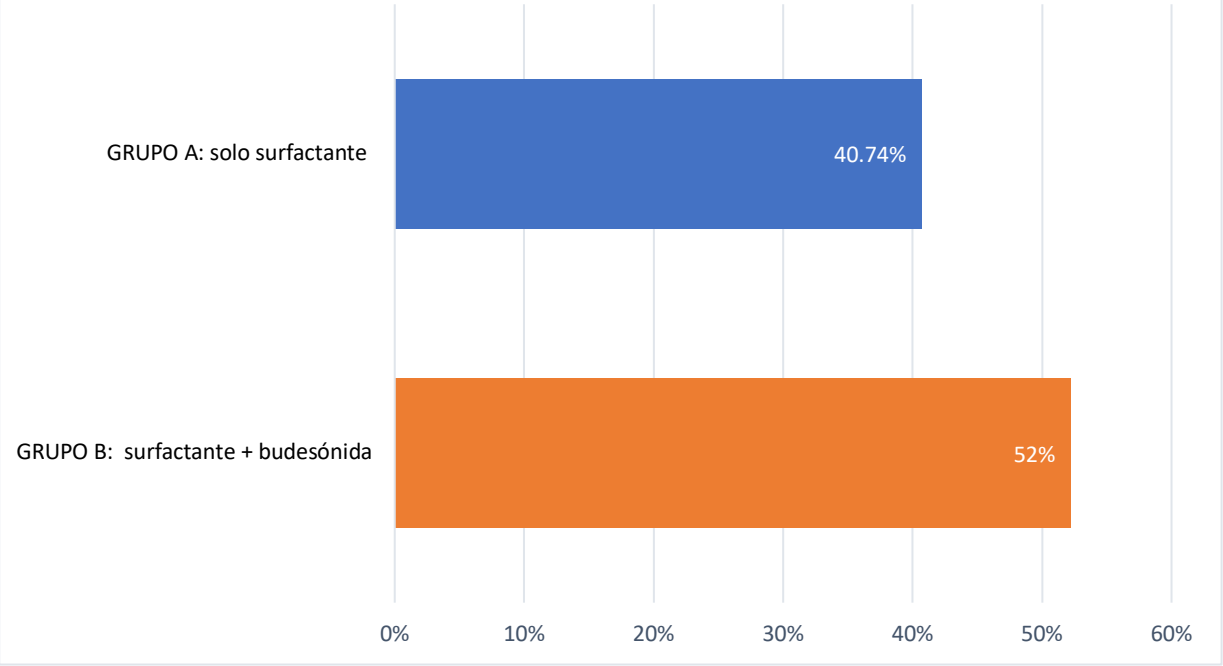
Características	**Grupo A (n= 81)**	**Grupo B (n=111)**	**Valor P**
DBP, si/no	No 29 (48.33%) Si 31 (51.67%)	No 42 (42%) Si 58 (58%)	P=0.435
Dependencia de Oxígeno	32.2%	45%	P= 0.027
Días VMA, media, +- DE, días	15.39 ± 1.33	21.14±1.86	P=0.0534
PIP máx., media +- DE, cmH2O	15.13	15.46	P=0.6090
Defunción	25.93	9.91	P= 0.003
Retinopatía del prematuro	SI 33 (40.74%) No 48 (59.26%)	Si 58 (52.25%) No 53 (47.75 %)	P= 0.115

Fuente: expediente clínico

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 en grupo B aumento de la incidencia de la enfermedad, pero no hay diferencia significativa en cuanto a que es P= 0.115, pero en

porcentaje se observa aparición de retinopatía del prematuro el Grupo B del 52.25% a comparación de Grupo A que es del 40.74%, como se describe en gráfica 9, siendo esto probable por el aumento de la sobrevida en Grupo B a comparación de Grupo A, esto además sesgado porque población no acude a cita externa del servicio de oftalmología y por falta de elemento de oftalmología que valore a estos pacientes, un rubro a considerar por el gasto de salud que implica su tratamiento y la funcionalidad a largo plazo.

Gráfica 9.- Retinopatía del prematuro pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto 2018- julio 2022 en el Hospital General de Pachuca



Fuente: expediente clínico

Durante el estudio hubo 32 defunciones, cuya causa de muerte fueron ajenas al uso del surfactante/budesónida, sino asociadas a la prematurez misma como sepsis neonatal 14 casos, falla renal aguda 15 casos, 1 hemorragia pulmonar, 1 neumotórax y 1 caso por *hidrops fetalis*.

XIII.- Propuesta de solución

La administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo disminuirá la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros menores de 32 SDG y/o peso menor de 1500 gramos meritorios de aplicación de surfactante por síndrome de dificultad respiratoria tipo 1

XIV.- Análisis

En el estudio se incluyen variables demográficas que se estudiaron con la finalidad de identificar características de los recién nacidos con displasia broncopulmonar, el sexo predominante en el estudio fue el sexo masculino, que difieren del estudio de Zacarías[28] donde fue el sexo femenino, pero coinciden al igual que los estudios Yeh et al[12] y Yeh et al[13] donde la vía de nacimiento fue vía cesárea, y al igual que los estudios Sifuentes[29] y Zacarías[28] realizados en México existe un bajo porcentaje de madres a quien se le aplico esteroide prenatal, ya que se cuenta con un mal control prenatal, y en aquellas madres a quien se le aplico dosis de madurador pulmonar, el esteroide más frecuente utilizado fue betametasona, variable que difiere con la población de Yeh et al[12] y Yeh et al[13], donde el control prenatal es adecuado.

El presente estudio demostró que la instalación temprana de budesónida usando como vehículo al surfactante muestra similar incidencia de displasia broncopulmonar con el grupo de solo surfactante, pero categorizando a la displasia broncopulmonar en clasificación leve; sin embargo, la sobrevida en el grupo budesónida/surfactante fue mayor con clasificación de displasia broncopulmonar leve. Esto difiere con lo encontrado en los estudios multicéntricos aletorizados de Yeh et al[12] y Yeh et al[13], donde demuestran que la instalación intratraqueal temprana de budesónida usando surfactante mejora significativamente el estado pulmonar, 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%, estos estudios son parecidos en cuanto a número de muestra con el presente estudio. En México se han hecho 2 estudios piloto por Zacarías[28] y Sifuentes[29], dichos estudios tienen una muestra pequeña y solo Zacarías[28] coindide con los estudios internacionales.

Este estudio tiene mayor muestra, 192 pacientes, donde se encuentra que incidencia de displasia broncopulmonar en este estudio es muy similar entre ambos grupos, grupo A 51.67% menor riesgo al grupo B 58%, demostrando así que la incidencia de la enfermedad es similar en ambos grupos, ya que no es

estadisticamente significativo. Coincidiendo con Sifuentes[3] al haber una incidencia parecida en ambos grupos.

A la par, existe otra secuela propia del recién nacido prematuro que es la retinopatía del prematuro, patología que puede progresar a ceguera sino es atendida inmediatamente, y que representa un gasto importarte en salud, en los resultados se refleja que el grupo A con solo uso de surfactante los casos aumentaron un 11.51% más que en grupo B, encontrandose en el grupo A 40.74% vs grupo B 52.25%, podría deberse al aumento de sobrevida del grupo B y a una población mayor en este grupo.

En los diversos estudios coindiden en que no hubo efectos adversos inmediatos y clínicamente significativos asociados con el uso de surfactante/budesónida.

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

XV.- Conclusiones

En el presente estudio se encontró que el uso de budesónida no modifica significativamente el diagnóstivo de displasia broncopulmonar, pero si modifica la mortalidad, que es lo que se busca con las diferentes modalidades del tratamiento para la sobrevivencia de los recién nacidos prematuros, siendo un resultado favorable para la investigación. 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 estadísticamente significativa la disminución de la incidencia de displasia broncopulmonar, ya que es similiar en ambos grupos; sin embargo, la sobrevida en el grupo B (surfactante-budesónida) es mayor al grupo A, y esto se traduce a que sobreviven más por ello la estancia es más larga en este grupo, así como el uso de oxígeno, así como también su mayor incidencia de otra secuela como la retinopatía del prematuro. Estos resultados aún varían a lo reportado por las investigaciones internacionales donde los resultados han demostrado efectividad para el uso de budesónida.

Este estudio que tiene como objetivo ser cohorte a 10 años, podemos comentar que en ambos grupos la respuesta es muy similar, y los efectos adversos inmediatos son propios del surfactante. Las causas de muertes fue en su mayoría por sepsis y falla renal aguda, padecimientos importantes en prematuros, al estar inmunulógicamente incompetentes y a su falta de madurez de todos sus sistemas.

Otra secuela importante es la retinopatía del prematuro que al igual que la displasia broncopulmonar va en aumento ante un incremento de la sobrevida los prematuros.

XVI. Recomendaciones

En el seguimiento en UCIN del paciente, no se llevó un control sobre la hora posterior al nacimiento de la aplicación del surfactante, un parámetro que podría cambiar los resultados, y que desafortudamente no se tiene consensado en los expedientes, por lo que se considera un sesgo de información, que se debe de tomar en cuenta en el seguimiento de la Cohorte.

En el seguimiento de la muestra se pudo observar que, en ambos grupos, los resultados son muy similares, estadísticamente no es significativo, en cuanto a la incidencia de displasia broncopulmonar, este estudio pensado en hacerse cohorte a 10 años, cambio el resultado con respecto al previo informe realizado en 2020, donde no se veía resultados parecidos a la literatura internacional, con el aumento de la muestra, se encontro un aumento de la sobrevida, y clasificación de la displasia broncopulmonar en leve, por lo que podemos en años posteriores encontrar si esto puede cambiar la estrategia de tratamiento ya establecido, como lo empiezan a notar en algunas guías de tratamiento, pero sobre todo para que población en específico sirve la aplicación de ambos medicamentos.

Además este estudio brinda la posibilidad de abrir otros campos en cuanto a la estadistica de otras comorbilidades de prematuros que sobreviven, como lo es la retinopatía del prematuro o su seguimiento en el neurodesarrollo; sin embargo, no contamos con el seguimiento adecuado por parte de los padres, por lo que se podrían proponer estrategias para el seguimiento de los recién nacidos prematuros una vez dados de alta del hospital y que este estudio brinde otros parametros estadísticos.

XVII.- 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 técnica de aplicación de esteroide prenatal.
- Seguimiento posterior al alta, para verificar neurodesarrollo y función pulmonar.

XVIII. Bibliografía y anexos

1. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: *Diccionario de la lengua española*, 23.ª ed., [versión 23.5 en línea]. <https://dle.rae.es> [Fecha de la consulta].
2. 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 [Internet]. 2018 [citado el 14 de agosto de 2022];19(11): e712–34. Disponible en: https://touroscholar.touro.edu/nymc_fac_pubs/1614/
3. Marín Gabriel MA, Martín Moreiras J, Lliteras Fleixas G, Delgado Gallego S, Pallás Alonso CR, de la Cruz Bértolo J, Pérez Estévez E. Valoración del test de Ballard en la determinación de la edad gestacional [Assessment of the new Ballard score to estimate gestational age]. An Pediatr (Barc). 2006 Feb;64(2):140-5. Spanish. doi: 10.1157/13084173. PMID: 16527066.
4. Secretaría de salud. Diagnóstico y Tratamiento de Síndrome de Dificultad Respiratoria en el Recién Nacido. México. *Guía de práctica clínica*, 2010, *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
5. Mancilla J, Villanueva D. Insuficiencia respiratoria neonatal, Displasia Broncopulmonar. *PAC Neonatología*. 2016. 40-57.
6. Silvia M, Morales L, Martín A, Grenfell G, Patricia M, Vargas S, et al. La "Nueva" displasia broncopulmonar. Parte I [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 14 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2008/in083j.pdf
7. Barrette AM, Roberts JK, Chapin C, Egan EA, Segal MR, Oses-Prieto JA, et al. Antiinflammatory effects of budesonide in human fetal lung. Am J Respir Cell Mol Biol [Internet]. 2016;55(5):623–32. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2016-0068OC

8. Hansen AR, Eichenwald EC, Stark AR, Martin CR, editores. Cloherty y Stark. Manual de neonatología. 8a ed. La Villa y Corte de Madrid, España: Ovid Technologies; 2017.
9. 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.
10. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2013;79(4):262.e1-6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.02.003
11. Sucasas Alonso A, Pértega Díaz S, Sáez Soto R, Ávila-Álvarez A. Epidemiología y factores de riesgo asociados a displasia broncopulmonar en prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional. An Pediatr (Engl Ed) [Internet]. 2021 [citado el 14 de agosto de 2022];96(3):242–51. Disponible en: https://www.analesdepediatria.org/es-epidemiologia-factores-riesgo-asociados-displasia-articulo-S1695403321001533
12. Tsu F. Yeh, Hong C. Lin, Chien H. Chang, Tien S. Wu, Bai H. Su, Tsai C. Li, Suma Pyati,Chang H. Tsai . Early Intratracheal Instillation of Budesonide Using Surfactant as a Vehicle to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants: A Pilot Study. Pediatrics. 2008; e1310- e1318.
13. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal administration of budesonide/surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2016;193(1):86–95. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201505-0861OC
14. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia: Epidemiology of Bronchopulmonary Dysplasia. Birth Defects Res A Clin Mol

Teratol [Internet]. 2014 [citado el 14 de agosto de 2022];100(3):145–57. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24639412/

15. 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 Cubana Pediatr [Internet]. 2018 [citado el 14 de agosto de 2022];91(1). Disponible en: http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/600/256
16. Duck Hernández E, Cullen Benítez PJ, Salgado Ruiz E, Cisneros BG, Cullen PJ. Displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino. Revisión bibliográfica [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 14 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2012/bc123i.pdf
17. Eber E, Zach MS. Long Term sequele of bronchopulmonary dysplasia (Chronic lug disease of infancy). Thorax, 2001 (56),p 317-323.
18. Mª II, Alonso López Andreu J, Morcillo Sopena F, Facultativo E*., De Departamento P, Ucin S, et al. Displasia broncopulmonar [Internet]. Aeped.es. [citado el 14 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/33.pdf
19. 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 [Internet]. 2017;52(7):968–75. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/ppul.23680.
20. López de Heredia J, Valls IS. Hospital De Cruces. Barakaldo Síndrome de dificultad respiratoria [Internet]. Aeped.es. [citado el 14 de agosto de 2022]. https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/31.pdf
21. Hascoët JM, Picaud JC, Ligi I, Blanc T, Daoud P, Zupan V, et al. Review shows that using surfactant a number of times or as a vehicle for budesonide may reduce the risk of bronchopulmonary dysplasia. Acta Paediatr [Internet]. 2018;107(7):1140–4. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/apa.14171

22. 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
23. 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
24. Obladen M. History of surfactant up to 1980. Biol Neonate. 2005;87(4):308-16. doi: 10.1159/000084878. Epub 2005 Jun 1. PMID: 15985753.
25. Naeem A, Ahmed I, Silveyra P. Bronchopulmonary dysplasia: An update on experimental therapeutics. Eur Med J (Chelmsf). 2019;4(1):20–9.
26. Commmite 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.
27. Chen C-M, Chang C-H, Chao C-H, Wang M-H, Yeh T-F. Biophysical and chemical stability of surfactant/budesonide and the pulmonary distribution following intra-tracheal administration. Drug Deliv [Internet]. 2019 [citado el 14 de agosto de 2022];26(1):604–11. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31204848/
28. Zacarías J, Sánchez L. Estudio piloto: administración temprana de budesónida usando surfactante como vehículo para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros. [Tesis de Especialidad]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2013. Disponible en https://repositorio.unam.mx/contenidos?c=BZDvGr&d=false&q=*:*&i=48&v=1&t=search_0&as=0

29. Sifuentes L, Perez Ary. Eficacia de Surfactante /Budesonida intratraqueal en la prevención de Displasia Broncopulmonar en recién nacidos prematuros en el Hospital de la Mujer de Puebla. [Tesis de Especialidad]. Puebla, México. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2021.Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.12371/11725.
30. 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 de Especialidad]. Hidalgo, México, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. 2018. Disponible en http://dgsa.uaeh.edu.mx:8080/bibliotecadigital/handle/231104/2305
31. Jensen EA. Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: A Summary of Evidence-Based Strategies. Neoreviews. 2019 Apr;20(4):e189-e201. doi: 10.1542/neo.20-4-e189. PMID: 31261060.
32. Pizarro Ester, Oyarzún Angelica.Actualización en displasia broncopulmonar. *Neumol Pediatr*; 2016; 11 (2),p 76 – 80.
33. Sancho-Hernández R, Rojas-Maruri M, Solorio-Rodríguez L. La antigua displasia broncopulmonar organizada en la era de la nueva displasia broncopulmonar. Acta pediátr Méx [Internet]. 2016;37(3):165. Disponible en: http://dx.doi.org/10.18233/apm37no3pp165-174
34. México. Secretaría de salud. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Displasia Broncopulmonar en niñas/niños menores de 2 años en el segundo y tercer nivel de atención. *Guía de práctica clínica*, 2 de diciembre de 2015 IMSS 766-15*15*. Disponible en http://www.cenetecdifusion.com/CMGPC/IMSS-776-15/ER.pdf.
35. Abman SH, Bancalari E, Jobe A. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2017;195(4):421–4. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201611-2386ED.

36. 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
37. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia: Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med [Internet]. 1967;276(7):357–68. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1056/NEJM196702162760701
38. 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
39. Thomas E.Y, Barry M. *Neofax ®.* A manual of drugs used in neonatal care, Micromedex Neofax Essentials. 2014.
40. Jacobs Claudia, Helmut R. Production and Characterization of a Budesonide Nanosuspension for Pulmonary Administration. *Pharmaceutical Research*. 2001; 189-190.
41. Mikolka P, Mokrá D, Kopincová J, Tomčíková-Mikušiaková L, Calkovská A. Budesonide added to modified porcine surfactant Curosurf may additionally improve the lung functions in meconium aspiration syndrome. Physiol Res [Internet]. 2013;62(Suppl 1):S191-200. Disponible en: http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.932606
42. Halliday HL. Update on postnatal steroids. Neonatology [Internet]. 2017 [citado el 14 de agosto de 2022];111(4):415–22. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28538237/

ANEXO 1. 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.	

ANEXO 2. Escala de valoración nuevo ballard

Madurez neuromuscular	–1	0	1	2	3	4	5
Postura							
Ventana cuadrada (muñeca)	> 90°	90°	60°	45°	30°	0°	
Rebote de brazos		180°	140-180°	110-140°	90-110°	< 90°	
Ángulo poplíteo	180°	180°	140°	120°	100°	90°	< 90°
Singo de la bufanda							
Talón oreja							

Madurez física	–1	0	1	2	3	4	5
Piel	Pegajosa, quebradiza, transparente	Gelatinosa, roja, translúcida	Rosa pálido, venas visibles	Descamación superficial y/o eritema, pocas venas	Áreas pálidas y agrietadas, venas raras	Engrosamiento, agrietado profundo, no venas	Dura, agrietada y arrugada
Lanugo	Ausente	Escaso	Abundante	Fino	Áreas libres	Casi no hay lanugo	
Superficie plantar	Talón-dedo gordo 40-50 mm: –1 < 40 mm: –2	> 50 mm no hay pliegues	Marcas rojas mortecinas	Sólo pliegues transversos anteriores	Pliegues en los 2/3 anteriores	Los pliegues cubren toda la planta	
Mamas	Imperceptibles	Apenas perceptibles	Areola plana, no hay glándula	Areola granulosa, glándula de 1-2 mm	Areola sobreelevada, glándula de 3-4 mm	Areola completa, glándula de 5-10 mm	
Ojo/oreja	Párpados fusionados levemente: –1 fuertemente: –2	Párpados abiertos, pabellón liso, permanece arrugada	Pabellón ligeramente incurvado, blando, despliegue lento	Pabellón bien incurvado, blando pero con despliegue rápido	Formado y firme, despliegue instantáneo	Cartílago grueso, oreja enhiesta	
Genitales masculinos	Escroto aplanado, liso	Escroto vacío, con vagas rugosidades	Testículos en la parte alta del conducto, pliegues muy escasos	Testículos en descenso, rugosidades escasas	Testículos descendidos, rugosidades abundantes	Testículos colgantes, rugosidades profundas	
Genitales femeninos	Clítoris prominente, labios aplanados	Clítoris prominente y labios menores pequeños	Clítoris prominente, labios menores de mayor tamaño	Labios mayores y menores igualmente prominentes	Labios mayores grandes, labios menores pequeños	Los labios mayores cubren el clítoris y los labios menores	

ANEXO 3. 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

ANEXO 4. 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: 771 124 9950

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 crónica que causa dependencia del oxigeno e infecciones frecuentes por la falta de maduración pulmonar en los bebés prematuros. 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 del uso de budesónida como lo es edema facial, fiebre, diarrea, vómito, leucocitos, sibilancias, reacciones anafilactoides (raras) 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 de 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 _____

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, 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. 7712203700

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: Dra. Hortencia Ortega Oseguera. Médico Especialista en Neonatología. 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 771 124 9950.

_____ _____

Testigo Testigo