



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

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



**PROYECTO TERMINAL**

***“ADMINISTRACIÓN TEMPRANA DE BUDESONIDA, USANDO  
SURFACTANTE COMO VEHÍCULO PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE  
DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS  
MENORES DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN”***

**QUE PRESENTA EL MEDICO CIRUJANO**

**JORGE IVÁN SUÁREZ SOTO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

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

**DR. EN C. MARCO ANTONIO BECERRIL FLORES  
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

**DR. EN C. LUILLÍ LÓPEZ CONTRERAS  
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

**PACHUCA DE SOTO HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2018**

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el Proyecto Terminal titulado:

**“ADMINISTRACIÓN TEMPRANA DE BUDESONIDA, 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 PEDIATRIA, SUSTENTA EL MEDICO CIRUGANO:

**JORGE IVÁN SUÁREZ SOTO**

**PACHUCA DE SOTO HIDALGO, NOVIEMBRE DEL 2018**

**POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**

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

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

M.C. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA  
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DR. EN C. MARCO ANTONIO BECERRIL FLORES  
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

DR. EN C. LULLÍ LÓPEZ CONTRERAS  
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

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

M.C. ESP. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO  
DIRECTOR DE UNIDADES MEDICAS ESPECIALIZADAS  
Y DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

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

M.C. ESP. MARCO ANTONIO TORRES MORALES  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD  
DE PEDIATRA Y ASESOR DEL PROYECTO TERMINAL.



"Seamos participantes de una vida libre de violencia"

Dependencia:	Secretaría de Salud
U. Administrativa:	Hospital General Pachuca
Área Generadora:	Departamento de Investigación
No. De Oficio:	400/2018

Pachuca., Hgo, a 16 de noviembre de 2018

MC JORGE IVAN SUAREZ SOTO  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA  
P R E S E N T E

Me es grato comunicarle que se ha analizado el informe final del estudio: ADMINISTRACION TEMPRANA DE BUDESONIDA, USANDO SURFACTANTE COMO VEHICULO PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS MENORES DE 32 SEMANAS DE GESTACIÓN cumple con los requisitos establecidos por el Comité de Ética en Investigación, por lo que se autoriza la **Impresión de proyecto terminal.**

Al mismo tiempo le informo que deberá dejar una copia del documento impreso en la Dirección de Enseñanza e Investigación, la cual será enviada a la Biblioteca.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

DR. SERGIO MUÑOZ JUÁREZ  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION  
DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA



Dr. Marco Antonio Torres Morales. Profesor Titular de la Especialidad de Pediatría y Asesor de Tesis.

JAEH  
BIBLIOTECA

	Página
Resumen	3
I Marco teórico	4
II Antecedentes	7
III Justificación	18
IV Planteamiento del problema	19
IV.1 Pregunta de investigación	20
IV.2 Objetivos	20
IV.3 Hipótesis	21
V Material y métodos	22
V.1 Diseño de investigación	22
V.2 Análisis estadístico de la información	22
V.3 Ubicación espaciotemporal	22
V.3.1 Lugar	22
V.3.2 Tiempo	22
V.3.3 Persona	23
V.4. Selección de la población de estudio	23
V.4.1 Criterios de inclusión	23
V.4.2 Criterios de exclusión	23
V.4.3 Criterios de eliminación	23
V.5 Determinación del tamaño de muestra y muestreo	24
V.5.1 Tamaño de la muestra	24
V.5.2 Muestreo	24
VI Aspectos éticos	25
VII Recursos humanos, físicos y financieros	26
VIII Resultados	28
IX Discusión	31
X Conclusiones	32
XI Recomendaciones	33
XII Anexos	34
XIII Bibliografía	39

## RESUMEN

**Título.** Administración temprana de budesonida usando surfactante como vehículo para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación.

**Antecedentes.** La displasia broncopulmonar (DBP) fue descrita por primera vez por Northway en 1967. La DBP se desarrolla por el nacimiento prematuro, interrumpiendo la embriología del parénquima pulmonar normal. La supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso (menores 1500g), y recién nacidos prematuros extremos (menores de 1000g) se mantiene en ascenso, y aunque la incidencia de DBP en niños mayores de 1500g ha disminuido, la incidencia global se mantiene igual, esto debido al incremento en la supervivencia de los prematuros de muy bajo peso y extremos. La DBP es 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.

**Objetivo.** Establecer si la administración temprana de budesonida, usando surfactante como vehículo disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

**Metodología.** Se administro a todos los recién nacidos pretérmino con peso entre 750 y 1500g y con una edad gestacional  $\leq 32$  Semanas de Gestación (SDG) con datos clínicos y radiografía de tórax compatible con Síndrome de dificultad respiratoria (SDR), surfactante y surfactante con budesónida. Se dividirán en dos grupos: control (Surfactante) y el grupo de estudio (surfactante + budesónida). Al grupo control (Grupo A) se le administro 100mg por cada kilogramo de peso de surfactante, y al grupo de estudio (Grupo B) se le administro 100mg por cada kilogramo de peso de surfactante junto con 250 $\mu$ g por kilogramo de peso de budesonida, y se les dará seguimiento hasta su egreso (mejoría o defunción)

**Tiempo para desarrollarse:** De agosto del 2018 a noviembre del 2018

**Factibilidad, recursos e infraestructura:** Este estudio fue factible ya que el Hospital General de Pachuca cuenta con la infraestructura, herramientas y recursos necesarios, financiados por secretaria de salud en el proceso inherente a la atención habitual de los derechohabientes.

**Palabras clave:** Factor surfactante, Budesonida, Displasia Broncopulmonar, Síndrome de Dificultad Respiratoria.



## I.MARCO TEORICO

Originalmente descrita por Northway en 1967, definió a la DBP como la dependencia de oxígeno para tratar la hipoxemia y la presencia de anomalías radiográficas que permanecen después de los 28 días postnatales<sup>1</sup>. El término Enfermedad Pulmonar Crónica del Lactante se refiere a pacientes que tienen dependencia de oxígeno después de las 36 SDGC (Semanas de gestación Corregidas)<sup>2</sup>.

Según el Instituto Nacional de la Salud del Niño (NICHD); el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI), se debe referir como DBP a la enfermedad crónica pulmonar del prematuro y distinguirla de otras enfermedades crónicas pulmonares vistas en pediatría. Además de clasificar la severidad de la DBP (Cuadro1)<sup>3</sup>.

Cuadro 1, Clasificación de displasia broncopulmonar.

Edad Gestacional al nacimiento	< 32 SDG	>32 SDG
Momento De evaluación.	A las 36 SDGC o al egreso lo que llegue primero.	Después de 28 días y antes de 56 días después del nacimiento (DPN) o al egreso, lo que llegue primero.
DBP Leve	Oxígeno >21% a los 28 DNP mas Respirando al aire ambiente a las 36 SDG o al egreso lo que llegue primero.	Respirando al aire ambiente a los 56 DPN o al egreso lo que llegue primero.
DBP Moderada.	Necesidad de oxígeno < 30% a las 36 SDGC o al egreso lo que llegue primero.	Necesidad de oxígeno <30% a los 56 DPN o al egreso lo que llegue primero.
DBP Severa	Necesidad de oxígeno >30% o presión positiva (CPAP o VMC) a las 36 SDGC o al egreso, lo que llegue primero.	Necesidad de oxígeno >30% o presión positiva (CPAP o VMC) a los 56 DPN o al egreso, lo que llegue primero.

SDGC= Semanas de Gestación Corregidas. DPN= Días Post Natales VMC: Ventilación mecánica CPAP: Presión positiva continua.

El criterio común es el requerimiento de oxígeno por un total de por lo menos 28 días. Otro criterio importante es la división en dos grupos; los de <32 semanas y los de ≥32 semanas <sup>2</sup>. Las características radiográficas no son consideradas en esta nueva clasificación. Para el grupo de <32 semanas se define como DBP leve si el recién nacido está sin oxígeno y respirando aire ambiental a las 36 semanas de edad gestacional corregida <sup>3</sup>. Es moderada si el requerimiento de oxígeno es <30% y es severa si requiere >30% de oxígeno, ventilación mecánica o presión positiva (CPAPn) a las 36 SDGC o al tiempo de alta (cualquiera que se dé primero). Para el grupo de ≥32 semanas los grados de severidad están basados en el requerimiento

o no de oxígeno a los 56 días de edad posnatal o al tiempo de alta (cualquiera que se dé primero) y dividido a su vez en leve, moderada y severa; de una manera similar al grupo anterior <sup>3,4</sup>.

## ETIOLOGÍA

Todo indica que esta enfermedad es de origen multifactorial, entre los factores implicados destacan el nacimiento prematuro y el bajo peso al nacer, pero además algunos autores mencionan que la DBP puede estar asociada con el sexo masculino, el color de la piel (blanca o caucásica), cierta predisposición genética, retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) y la introducción temprana de lípidos endovenosos <sup>5,6,7</sup>. Los pulmones de los prematuros parecen ser más vulnerables a lesiones durante la semana 31 a la 34 SDG periodo que comprende la fase sacular del desarrollo pulmonar.<sup>6</sup> Pero además de la inmadurez de las estructuras tisulares del pulmón, otros factores implicados son el déficit de factores que podrían proteger al pulmón del daño oxidativo, como por ejemplo, la disfunción de la sustancia tensioactiva, la baja elasticidad de la pared torácica, la mayor permeabilidad alveolocapilar, la baja distensibilidad de los alvéolos (con respecto a las vías aéreas de gran distensibilidad)<sup>5,6,7</sup>. La inmadurez se explica por una menor actividad enzimática antioxidante y por la presencia de la antiproteasa (alpha 1 antitripsina) lo que incrementa la susceptibilidad del pulmón a lesiones que limitan, no sólo la función pulmonar sino también la capacidad de los tejidos para reparar los daños<sup>6,7</sup>. Entre aquellos factores de riesgo asociados con la madre, se consideran el empleo de indometacina, la terapia antenatal con glucocorticoides y la corioamnionitis <sup>6,7,8</sup>.

## MECANISMOS DE DAÑO PULMONAR

Existen diversos factores y mecanismos por los cuales el pulmón se daña, entre estos se encuentran:

**Toxicidad por oxígeno:** La toxicidad por la concentración alta de oxígeno juega un papel importante en los mecanismos de daño pulmonar, las lesiones inducidas por este gas se atribuye al incremento en la generación de radicales libres de oxígeno (anión superóxido, radical hidroxilo, peróxido, radical hidroxiperoxilo, oxígeno singlete y peróxido de hidrógeno). Estos oxidantes rebasan la capacidad del sistema antioxidante (Catalasa, peroxidasa y glutatión transferasa) por lo que pueden oxidar

enzimas, inhibir la síntesis de proteínas y de DNA, además de disminuir la síntesis de sustancias tensioactivas que causan peroxidación lipídica y destrucción celular. Sin embargo aun no se conoce la concentración del oxígeno que es tóxica para el organismo, algunos autores señalan casos de neonatos con DBP que recibieron un FiO<sub>2</sub> mayor al 40%, por tiempo prolongado. <sup>5,9</sup>

Ventilación mecánica: El empleo de tubos endotraqueales está asociado a la presencia de metaplasia escamosa, de necrosis del epitelio traqueal y del bloqueo del transporte normal de las secreciones por vía ciliar. Estas alteraciones contribuyen a mayores daños en la vía aérea y facilitan las infecciones. De tal manera que el daño pulmonar por la ventilación es en parte por la distorsión mecánica de la vía aérea y del tejido del parénquima pulmonar, pues la presión positiva alta, por sí sola, no provoca lesiones pulmonares, sino que éstas se deben a los elevados volúmenes que se asocian a la sobredistensión pulmonar. Dicho de otra manera, el daño pulmonar agudo es consecuencia del «volutrauma» al que se suma el «barotrauma» y se caracteriza por el daño al endotelio capilar del pulmón, del epitelio alveolar y de la vía aérea.

Es por eso que el origen de la DBP es de carácter multifactorial, aunque no todos los factores implicados necesitan estar presentes. <sup>5,9</sup>

Fisiopatología: Los órganos más afectados son los pulmones y el corazón, por lo que los efectos fisiopatológicos se caracterizan por el aumento de la resistencia de la vía aérea, la disminución de la conductancia y la distensibilidad pulmonar, el aumento del volumen corriente y del volumen minuto, que se traduce en aumento del trabajo respiratorio. Si la enfermedad progresa aumenta la Capacidad Residual Funcional (CRF), la hiperinsuflación pulmonar y hay alteraciones en la ventilación-perfusión (VQ); el desequilibrio en la VQ y el aumento del espacio alveolar muerto aumenta el gradiente alveolo arterial de Difusión correcta del dióxido de carbono (DCO<sub>2</sub>). <sup>10</sup> contribuyendo a la hipercapnia. Es de esta manera que estos niños tienen hipoxemia e hipercapnia por hipoventilación, y alterada la V/Q. En los casos más graves y prolongados se produce a nivel cardio vascular la proliferación anormal de las células endoteliales, el desarrollo anormal de la vasculatura pulmonar con hipertrofia de las



células del músculo liso y obliteración vascular que causan Hipertensión Pulmonar (HP) con cor pulmonale, lo que puede dar lugar a una falla cardiaca y muerte.<sup>9,10</sup>

## **II. Antecedentes.**

La displasia broncopulmonar (DBP) fue descrita por primera vez por el Médico Northway en el año 1967, cuando observó que las radiografías de tórax de los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (SDR) tratados con ventilación mecánica a altas concentraciones de oxígeno presentaban ciertas características de hiperinflación, atelectasias, fibrosis y en algunos casos bulas en pulmón, manifestándose alteraciones histopatológicas, con respecto a esos hallazgos los clasificó en cuatro estadios de la enfermedad; Estadio 1, el cual se aprecia en los primeros 2-3 días y en la que se establece el periodo del síndrome de distrés respiratorio y en la cual se aprecia la clásica imagen de esta entidad ( Vidrio esmerilado)<sup>1</sup>.

El Estadio II se presenta de los cuatro a 10 días y se denomina periodo de regeneración. En este estadio en la placa de tórax se aprecia una completa opacificación de ambos campos pulmonares. Estadio III, de los 10 a 20 días y se denomina periodo de transición hacia una enfermedad crónica y por último el Estadio IV posterior día 20 y más del mes de vida, en el cual se establece la enfermedad crónica<sup>1</sup>.

La DBP clásica es una forma de enfermedad pulmonar crónica (EPC) que sigue a una insuficiencia respiratoria primaria (ejemplo síndrome de dificultad respiratoria, síndrome de aspiración de meconio) <sup>2</sup>.

La DBP se da por el nacimiento prematuro, ya que se interrumpe la embriología del parénquima pulmonar normal (etapa sacular) y como consecuencia, la detención del desarrollo alveolar y vascular, condición que ocasiona inmadurez pulmonar concomitante, además existe inmadurez metabólica expresada por la deficiencia de la síntesis del surfactante pulmonar, enzimas y moléculas antioxidantes, que predispone a mayor vulnerabilidad en las vías aéreas al uso terapéutico no controlado de oxigenoterapia, presión positiva durante la reanimación neonatal y/o volumen corriente "bajos y altos" durante la ventilación mecánica (VM) e infección de

la vía aérea baja por bacterias Gram negativas (*E.coli* y *micoplasma*) por transmisión vertical <sup>11,12</sup>.

Tomando en cuenta la incidencia, la mortalidad y el constante avance tecnológico y de investigación (evidencia médico-terapéutica) se han utilizado diferentes métodos preventivos y terapéuticos en el SDR tales como son la administración de esteroides antenatales, el control prenatal, calidad de atención del parto, reanimación neonatal, el uso de surfactante pulmonar exógeno, la ventilación de alta frecuencia oscilatoria, el soporte nutricional y la atención médica integral y multidisciplinaria hospitalaria y ambulatoria, lo que ha permitido disminuir la mortalidad a expensas del aumento de la incidencia, sobrevida, comorbilidad y secuelas propias de la DBP <sup>13,14</sup>.

A pesar de que estas estrategias han conseguido disminuir la DBP, esta continúa siendo una de las mayores complicaciones de los niños prematuros. Todos estos avances han conseguido disminuir la incidencia de la DBP solo en niños mayores de 1.500g<sup>14</sup>.

El riesgo de desarrollar DBP se incrementa a medida que disminuyen el peso al nacer o la edad gestacional <sup>14</sup>. En la actualidad, la DBP se observa con menor frecuencia en los niños que al nacer tienen un peso corporal mayor a los 1250g, o bien cuando son productos de gestaciones mayores a 30 semanas <sup>7, 14</sup>.

La DBP es 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 de suma importancia <sup>14</sup>.

### **Incidencia**

Se estima que en los Estados Unidos la DBP de 5,000 a 10,000 lactantes cada año o alrededor de 2 a 3 por 1,000 nacidos vivos <sup>15</sup>. En la Universidad de Miami la incidencia de DBP es del 67% en recién nacidos con un peso de 500-750g y menos del 1% en infantes con un peso de 1251-1500g. Se estima que alrededor de un 30% de los bebés prematuros con un peso al nacer <1000g tienen DBP <sup>15,16</sup>.

En los neonatos ventilados la incidencia de DBP es de 20%. El riesgo de DBP se incrementa al disminuir el peso al nacer y la edad gestacional. De acuerdo con el peso, la frecuencia DBP es mayor del 85% en los neonatos de 500 a 699g, que disminuye hasta el 3% en aquéllos con peso al nacer mayor de 2,000g<sup>16</sup>.

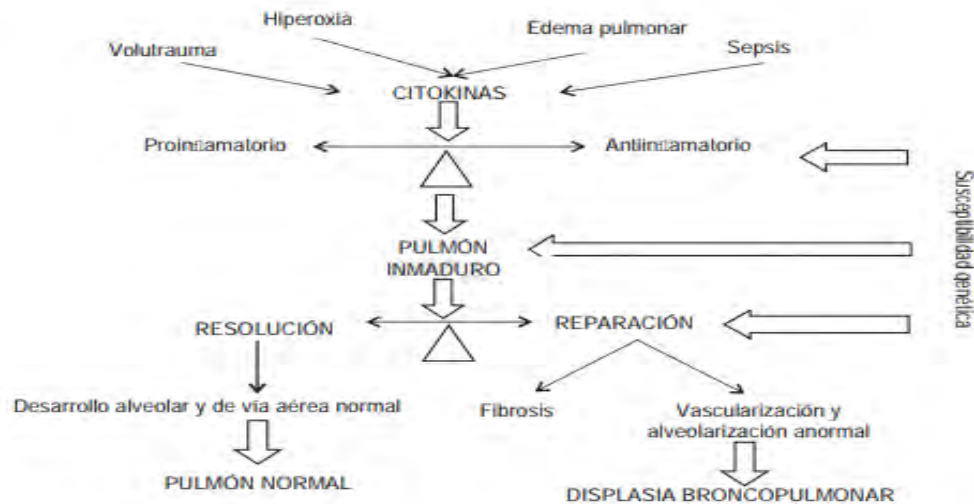
En lo concerniente a la incidencia de esta enfermedad en México, el Instituto Nacional de Perinatología (INPER) reportó que entre 1995 y 1997 una incidencia en niños de < 1,500 g al nacer fue de 11.9% y en los de menos de 1,000 g de 28%<sup>17</sup>.

Los cambios observados en la morbilidad infantil y los avances tecnológicos han aumentado la frecuencia de la enfermedad pulmonar crónica en la infancia, la cual es mayor del 60% en menores con peso 1000g y del 5% en niños con peso 2,000g. El 95% de los lactantes que desarrollan DBP son prematuros. Los indicadores de gestión hospitalaria de las instituciones de salud incrementan la demanda en la atención médica de DBP ambulatoria, hospitalaria y de rehabilitación<sup>18</sup>.

La DBP tiene un origen multifactorial. La prematurez por sí misma es un factor de riesgo decisivo, pero no el único, y la gravedad de la displasia en un prematuro es determinada por otros factores. Bhering y colaboradores estudiaron de manera prospectiva en 247 recién nacidos de muy bajo peso (MBP) los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de DBP y encontraron que la edad gestacional menor a 30 semanas aumenta el riesgo hasta cuatro veces, la ventilación mecánica por más de dos días es tan importante que evitándola se reduce el riesgo de DBP en el 95%, la persistencia de conducto arterioso (PCA) en la primera semana de vida aumenta 3.9 veces el riesgo de DBP y la pérdida de más del 15% del peso corporal a los siete días de vida aumenta el riesgo casi tres veces<sup>19</sup>. La propuesta de patogénesis desarrollada por Anita Bhandari y colaboradores es la más consistente hasta este momento<sup>3</sup>. En ella, factores que activen un proceso inflamatorio como barotrauma, volutrauma, hiperoxia, edema pulmonar y sepsis aumentan la presencia de citosinas proinflamatorias y antiinflamatorias. El desequilibrio de estas últimas a favor de la inflamación llevará a lesión pulmonar que al ser reparada causa fibrosis y una vascularización y alveolización anormales. Esto, sumado a una septación anormal en el desarrollo alveolar, conlleva a una menor superficie alveolar y una relación arterioalveolar alterada<sup>20</sup>. La hipertensión arterial pulmonar causada por hipoxia crónica también contribuye a la DBP. La relación entre el desarrollo vascular y la septación inadecuada aún no se comprende bien<sup>20</sup>. Aun reduciendo todos los factores de riesgo al mínimo, existen recién nacidos que desarrollan una DBP

moderada o hasta severa, lo que sugiere que hay un factor genético que contribuye. En el modelo propuesto por Bhandari y colaboradores, el balance de las citocinas pro y antiinflamatorias, así como la fibrosis y alveolarización anormal dependen en gran medida del componente genético (Figura 1)<sup>20</sup>

Figura 1 Patogénesis de la DBP



Adaptado de Bhandari A. Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. Indian J Pediatr 2007; 74: 73-77.

La heredabilidad de la DBP fue inicialmente propuesta con base en disparidades raciales en su incidencia y reforzada después por estudios en gemelos demostrando susceptibilidad genética en al menos la mitad de los casos. Se ha encontrado que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), un potente inductor de inflamación se encuentra aumentado en los bebés que después desarrollan displasia y se ha demostrado parcialmente que la inhibición de los alelos que contribuyen a su formación reduce el riesgo de DBP. De la misma manera, están asociados a DBP la delección del gen de la proteína Surfactante Pulmonar B (SP-B) de; y la deficiencia de la proteína manosa de unión a lecitina, la cual está involucrada en la inmunidad innata, esto es ocasionado por alteraciones en el gen MLB2. Por otra parte, al estimular el gen VEGF-460 se reduce el riesgo de DBP ya que produce el factor de crecimiento endotelial vascular, que promueve la angiogénesis y previene el daño alveolar <sup>21</sup>

Inflamación e infección: La respuesta inflamatoria del prematuro es esencial para el desarrollo de la DBP. Existe evidencia que este proceso se inicia a nivel intrauterino. Dentro de los mediadores inflamatorios más estudiados están: endotoxinas, interleucinas (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-11), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y  $\beta$  (TNF $\alpha$  y TNF $\beta$ ), factor transformante de crecimiento  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ), proteína monocítica quimioattractiva (MCP 1, 2 y 3); si bien muchos de estos mediadores pueden estimular el desarrollo pulmonar, también dañan la septación alveolar y la remodelación vascular favoreciendo así el desarrollo de la DBP<sup>22</sup>. Muchas bacterias han sido estudiadas como factor causal de infecciones prenatales y/o colonizaciones de las vías aéreas. Entre ellas cabe mencionar al *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Escherichia coli*, entre otras. El común denominador de todas ellas es que producen corioamnionitis <sup>23</sup>. Esta inflamación / infección placentaria es encontrada comúnmente en partos prematuros con una frecuencia de hasta 87% en infantes prematuros de <27 SDG y se ha asociado al desarrollo de DBP. Es interesante notar que la incidencia de SDR es menor en recién nacidos pero la incidencia de DBP es mayor, ya que la corioamnionitis predispone a mayor daño pulmonar producido por otros factores como ventilación mecánica, uso de oxígeno, aspiración u otras infecciones postnatales <sup>22,23</sup>.

### **Cuadro Clínico**

Debe sospecharse en todo recién nacido con deterioro progresivo e idiopático de la función pulmonar, con antecedente de prematurez, sobre todo <32SDG y que haya cursado con SDR <sup>1,23</sup>.

**Exploración física.** El empeoramiento de la función respiratoria se pone de manifiesto con taquipnea, tiraje, retracciones. Se encuentra espiración prolongada y sibilancias, puede observarse hepatomegalia en caso de insuficiencia cardíaca derecha <sup>23</sup>.

**Estudios de laboratorio.** En la gasometría se aprecia hipoxemia con retención de CO<sub>2</sub>, con pH conservado por el componente metabólico. En los electrolitos encontramos niveles elevados de bicarbonato sérico secundario a la retención crónica de CO<sub>2</sub>; hiponatremia, hipopotasemia o hipocloremia, secundarias a la

administración crónica de diuréticos. La urea y la creatinina se encuentran elevadas, secundarias a la restricción hídrica <sup>23</sup>.

**Estudios de gabinete.** En la placa de tórax se aprecian múltiples alteraciones: infiltrado difuso e hipoventilación pulmonares, bronquiectasias, atelectasias con patrón en parches intercaladas con áreas quísticas e hiperinsuflación global grave. En la clasificación inicial, se referían cuatro estadios: **Estadio I:** mismo aspecto que en el SDR. **Estadio II:** opacidad difusa con aumento de densidad y volúmenes pulmonares normales a reducidos. **Estadio III:** densidades estriadas con hiperclaridades ampollosas e hiperinsuflación precoz. **Estadio IV:** hiperinsuflación con mayores áreas de hiperclaridad. La clasificación radiológica suele ser un tanto subjetiva, y actualmente hay una nueva clasificación, para la “nueva” displasia en la cual no se toma en cuenta las manifestaciones radiológicas y se evalúan las manifestaciones crónicas. <sup>1,2,23</sup>

### **Tratamiento**

El objetivo del tratamiento en la BDP es manejar los síntomas que la caracterizan, mejorando la función pulmonar, reduciendo el daño y la inflamación, manteniendo una adecuada oxigenación y facilitando el crecimiento pulmonar.

Muchas de las estrategias y medicamentos que se usan tienen efectos deletéreos en otros aspectos del paciente <sup>2</sup>. Para lograr estos objetivos, se recurren actualmente a diferentes terapias entre las que se incluyen estrategias ventilatorias, presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), suplemento de oxígeno, metilxantinas, vitamina A, esteroides, diuréticos, betas agonistas, anticolinérgicos, inmunizaciones y una estrategia nutricional integral <sup>20</sup>.

La DBP es una enfermedad progresiva y cambiante y el tratamiento óptimo depende de la etapa en que se encuentre.

Se ha encontrado útil conceptualizar tres etapas para el manejo contra la DBP:

Etapa 1: prevención de la BPD. Perinatal: antes del nacimiento y hasta los cuatro días de edad. Postnatal temprano: hasta los siete días de edad.

Etapa 2: tratamiento de la DBP en evolución que va de los siete a los 14 días.

Etapa 3: tratamiento de la DBP establecida iniciando a los 28 ± 7 días.



En la etapa 1, en la cual empieza el daño inflamatorio, las terapias se enfocan en corticosteroides antenatales y postnatales, antioxidantes y otras estrategias antiinflamatorias<sup>19</sup>. Un estudio retrospectivo demuestra que la DBP puede reducirse siendo cauteloso en el manejo de líquidos especialmente en los primeros cuatro días, manteniendo PaO<sub>2</sub> por debajo de 70 mmHg después del cuarto día y tratar la Persistencia del conducto arterioso (PCA) lo antes posible <sup>24</sup>.

Se han intentado muchas estrategias preventivas y hasta el momento sólo la vitamina A tiene eficacia demostrada, pero estrategias como la hipercapnia permisiva y el CPAP nasal dan buenos resultados; hay otras terapias que aún les falta demostrar su seguridad y efectividad como el óxido nítrico inhalado y el «reemplazo fisiológico» de hidrocortisona<sup>25</sup>. Haciendo un análisis de la fisiopatología molecular de la DBP se ha propuesto que el reemplazo de la proteína relacionada a la hormona paratiroidea (PTHrP) podría prevenir la enfermedad, pero aún faltan pruebas incluso en animales <sup>26</sup>.

En la segunda etapa, el objetivo es parar el desarrollo de la DBP que está en curso. Para ello se intenta limitar la inflamación y la acumulación de líquido intersticial mediante corticoesteroides inhalados, otros agentes antiinflamatorios y diuréticos.

En la etapa 3, la BDP ya está establecida y predominan la hiperreactividad bronquial, la retención de líquido pulmonar y el defecto en la oxigenación. Suelen usarse corticoesteroides inhalados y sistémicos, así como agonistas betaadrenérgicos <sup>27</sup>.

El surfactante pulmonar es esencial para la ventilación efectiva, al modificar la tensión superficial alveolar y, por tanto, estabilizar el alvéolo. Un déficit de surfactante en los recién nacidos prematuros conlleva un síndrome de distrés respiratorio que se caracteriza por escasa expansión pulmonar, el inadecuado intercambio gaseoso y la aparición de atelectasias <sup>28</sup>. El surfactante porcino es un extracto natural modificado derivado del pulmón porcino cuya función es compensar el déficit de surfactante y reestablecer la tensión superficial alveolar. Esto reduce la mortalidad y los escapes aéreos asociados al síndrome de distrés respiratorio. Su uso clínico podría emplearse en profilaxis del síndrome de distrés respiratorio en recién nacidos prematuros (< 30 semanas de edad gestacional) que precisen de intubación en la sala de partos <sup>28</sup>. Además, su uso en el tratamiento de rescate de los recién nacidos

con síndrome de distrés respiratorio moderado a grave (confirmado por radiología, que requieran ventilación mecánica y oxígeno suplementario) u otros posibles usos como: el tratamiento de recién nacidos con fallo respiratorio debido a síndrome de aspiración meconial, neumonía y hemorragia <sup>28</sup>.

La terapia antioxidante diversos medicamentos con funciones antioxidantes conocidas han sido usados para limitar el daño por DBP, pero pocos han sido los resultados positivos. La vitamina A mantiene la integridad del epitelio respiratorio y se sabe que los prematuros tienen una deficiencia relativa de vitamina A. Estudios amplios han demostrado que la aplicación intramuscular tres veces por semana de 5,000 UI de vitamina A por cuatro semanas en niños menores de 1,000 g reducen significativamente el riesgo de muerte y DBP sin efectos en el desarrollo psicomotor <sup>29</sup>. A pesar de eso, muchos centros perinatales en Estados Unidos aún no usan esta terapia por considerarla de poco beneficio<sup>28</sup>. La vitamina E tiene efectos antioxidantes bien conocidos pero los estudios sistemáticos no han demostrado beneficios <sup>29</sup>.

Inhaloterapia: Los medicamentos agonistas beta como el salbutamol han sido utilizados para prevenir o tratar la DBP, pero los metaanálisis demuestran que no reducen mortalidad, dependencia de oxígeno ni la duración de la ventilación<sup>30</sup>.

Corticosteroides: Los esteroides antenatales aumentan el riesgo de DBP ya que pueden detener la septación alveolar y el desarrollo de la microvasculatura pulmonar, pero aumentan de manera importante la sobrevivencia de los prematuros extremos <sup>32</sup>. La dexametasona postnatal en altas dosis (> 0.5 mg/kg/dosis) está asociada a muchos efectos adversos y no ha demostrado mejoría en la DBP, pero los tratamientos con dosis bajas (< 0.15 mg/kg/dosis) tiene mejores resultados sobre todo a corto plazo (para extubar) pero aún hay mucha preocupación por los efectos en el desarrollo psicomotor que puede tener <sup>32</sup>.

Los esteroides postnatales siempre han sido controvertidos debido a que tienen un claro efecto positivo en la incidencia y la severidad de la DBP, pero desde hace más de una década se sabe que tiene efectos negativos en el desarrollo psicomotor. Las guías de la Academia Americana de Pediatría y la Asociación Europea de Medicina Perinatal coinciden desde 2002 en que sólo deben usarse cuando sea estrictamente

necesario y no de manera rutinaria. Desde que surgieron estas guías, ha disminuido el uso de los corticoesteroides, pero se ha incrementado claramente la incidencia de DBP <sup>32</sup>.

### **BUDESONIDA Y SURFACTANTE ENDOTRAQUEALES.**

Tsu F. Yeh y cols, en 2008 hicieron un estudio piloto, en el cual administrando budesonida endotraqueal usando surfactante como vehículo, en el estudio se incluyeron 116 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos: grupo budesonida + surfactante (60 pacientes) y grupo surfactante (56 pacientes). Los resultados reportados fueron favorables hacia el grupo budesonida + surfactante: más niños fueron extubados en la 1ra o 2da semana, más niños requirieron solo una dosis de surfactante, murieron menos y desarrollaron menos DBP<sup>32</sup>. Este estudio demostró que la administración endotraqueal temprana de budesonida usando surfactante como vehículo, mejoró significativamente el estado pulmonar de los recién nacidos, reduciendo la incidencia combinada de DBP/muerte, e incrementó el número de sobrevivientes sin DBP <sup>32</sup>. Yeh y cols, posteriormente dieron seguimiento a los niños sobrevivientes del protocolo anterior, encontrando los siguientes resultados: en los niños en que se administró budesonida + surfactante hubo menos episodios de infecciones del tracto respiratorio por año. Referente al neurodesarrollo, desarrollo físico, desarrollo intelectual, no hubo diferencias entre los dos grupos<sup>33</sup>. En 2010, Chia-Feng Yang y cols, indujeron un SDR en cerdos, y de manera aleatoria clasificados en 3 grupos: un grupo no recibió ningún medicamento, otro grupo solo surfactante y el tercer grupo surfactante + budesonida. Los resultados fueron los siguientes: el uso de budesonida con surfactante no alteró la función del surfactante exógeno. Los grupos tratados (surfactante, surfactante + budesonida) tuvieron mejor oxigenación y una protección histopatológica <sup>34</sup>. El grupo con surfactante + budesonida tuvo mejores PaO<sub>2</sub> comparado con el grupo de surfactante, aunque esto no alcanzó significancia estadística. En la fase hiperaguda (primeras 4 horas) hubo diferencia histopatológica a favor del grupo con budesonida, pero también no fue significativo <sup>41</sup>.

Chia Feng ,y cols. en 2013 indujeron en cerditos recién nacidos el SDR, dividiéndolos en dos grupos. Un grupo control (se le administró surfactante) y un grupo tratado

(surfactante + budesónida) <sup>35</sup>. Encontraron que la oxigenación en las primeras 24hrs fue significativamente mayor en el grupo tratado, las citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF $\alpha$  e interleucina 1 [IL-1]) se encontraron disminuidas, histopatológicamente se encontró menor daño pulmonar en el grupo con budesónida + surfactante. En conclusión, los cerdos recién nacidos con SDR a quienes se les administró surfactante + budesonida tuvieron mejores resultados pulmonares en las primeras 24hrs de vida <sup>35</sup>.

En 2016 Tsu F. Yeh, Chung M. Chen y colaboradores publicaron un artículo en el cual describen que entre el 1 de abril del 2009 y 1 marzo del 2013 estudiaron a todos los recién nacidos con dificultad respiratoria poco después del nacimiento fueron evaluados por elegibilidad para el estudio en tres centros terciarios: John H. Stroger. Jr Hospital of Cook Country , National Taiwan University Hospital , Clinical Medical University Hospital, el número final para el análisis fue de 265, 131 en el grupo de intervención a los cuales se administró budesónida con factor surfactante intra traqueal y 134 en el grupo control los cuales solo recibieron factor surfactante y en el cual se pudo apreciar en que en los recién nacidos de grupo de intervención comparados con los de grupo de control se tuvo una menor incidencia de DBP y o muerte <sup>36</sup>.

Este estudio demostró que en RN de muy bajo peso de nacimiento con EDS (enfermedad por déficit de surfactante) severa, la instalación intratraqueal de budesónida / surfactante redujo significativamente la incidencia de DBP ó muerte comparada con surfactante solo. No se observaron efectos adversos serios. 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 <sup>36</sup>.

El fundamento para usar surfactante como vehículo está basado en un fenómeno físico, el “efecto Marangoni” <sup>36</sup>. Este efecto es básicamente la transferencia de masa en una interface entre dos fluidos debido a una gradiente de tensión superficial. Así, cuando el surfactante es instilado en los pulmones de RN con SDR, se genera un flujo de convección que puede facilitar la entrega de medicamentos, tal como

budesónida a la periferia de los pulmones <sup>36</sup>. La instalación intratraqueal directa de budesonida sin usar surfactante como vehículo no ha mostrado ser efectiva <sup>37</sup>. El 80% de la budesónida puede permanecer en los pulmones por hasta 8 horas después de la instilación intratraqueal de surfactante/budesónida <sup>38</sup>. Además de su uso como vehículo, el surfactante puede también facilitar la solubilidad de la budesónida e incrementar su absorción <sup>38</sup>. La budesónida no es metabolizada por las células pulmonares, más bien, es conjugada extensamente con ácidos grasos, causando formación de ésteres de budesónida en el grupo C-21 hidroxilo <sup>39</sup>. Este proceso de conjugación es reversible y los conjugados pueden ser hidrolizados dentro de la célula, liberando gradualmente budesonida libre dentro del medio circundante. Esta conjugación reversible puede mejorar la selectividad de la vía aérea y prolongar su acción antiinflamatoria en los pulmones, explicando posiblemente por qué la budesónida fue efectiva por días, incluso aunque sólo una o dos dosis fueron administradas <sup>39</sup>.

Sobre la base de la farmacocinética, se estima que un de 5 a 10% de budesónida puede permanecer aún en los pulmones por una semana. La budesónida que es absorbida a la circulación es rápidamente metabolizada en el hígado a 16- $\alpha$ -hidroxiprednisolona, la cual tiene baja actividad glucocorticoide. La vida media de eliminación plasmática de la budesónida es aproximadamente 4 horas <sup>33</sup>.

### **III.JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

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 Bronco Pulmonar (DBP) es una de las mayores complicaciones de los niños prematuros, la incidencia global de la DBP ha aumentado. En el 2016 en el Hospital General de Pachuca se registraron un total de 90 prematuros menores de 32 SDG de los cuales ,30 pacientes desarrollaron DBP (33.3%), 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 podría mejorar o disminuir los casos de DBP se sugiere en la literatura el uso de surfactante + budesonida. Si se logra demostrar que la administración de budesonida con surfactante endotraqueal disminuye la incidencia de DBP, se podría mejorar la calidad de vida de los recién nacidos con SDR, además de disminuir los gastos hospitalarios y extrahospitalarios y lo más importante llevar a una mejor calidad de vida en un futuro cercano a los recién nacidos pretérmino.



#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El número de recién nacidos de pretérmino se ha incrementado a nivel global, se estima que casi 15 millones (11.1%) de los recién nacidos, nacen antes de que completen las 37 Semanas de gestación. Gracias a los avances tecnológicos en el cuidado neonatológico, la utilización rutinaria de la administración de corticoides antenatales y las estrategias ventilatorias en la era post surfactante, se incrementó la sobrevivencia de los recién nacidos de pretérmino, sin embargo, no ha disminuido la incidencia de la displasia broncopulmonar (DBP). De hecho, el NICHD ha demostrado que la incidencia de DBP ha incrementado<sup>4</sup>.

Aunque el mecanismo no está completamente claro, se cree que la inflamación pulmonar juega un papel central en la patogénesis. La dexametasona es una de las terapias más efectivas para prevenir o tratar la DBP. Sin embargo, el tratamiento con dexametasona sistémica no se recomienda en general debido a efectos adversos a largo plazo<sup>36</sup>. La administración inhalada de glucocorticoides a prematuros es técnicamente difícil y sus efectos son limitados. Por lo tanto, es importante encontrar un tratamiento que reduzca los efectos adversos sistémicos de los glucocorticoides mientras que al mismo tiempo mantenga los efectos antiinflamatorios locales en el pulmón<sup>36</sup>.

La budesónida es un glucocorticoide con fuertes efectos antiinflamatorios locales. Un estudio piloto mostró que la instilación intratraqueal de budesónida, usando surfactante como vehículo, mejoró significativamente el estatus pulmonar<sup>39</sup>. Se han realizado estudios multicéntricos, aleatorizados para determinar si la administración intratraqueal precoz de budesónida / surfactante puede disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar o muerte como lo son los de Yeh y Rohini / Venkataraman. Algunos de los resultados de estos estudios han sido reportados durante la reunión de las Sociedades Académicas de Pediatría (mayo 2013, Washington, DC) y en un congreso de la Academia Europea de Sociedades de Pediatría (oct 2014, Barcelona, España)<sup>39</sup>, en los cuales reportaron que la administración en conjunto de surfactante con budesónida en comparación con factor surfactante solo disminuyó la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso, incluso el consenso europeo de SDR,

sin embargo aún no está bien establecido algún esquema o pauta terapéutica y solo es mencionado como algo nuevo por las nuevas guías europeas del SDR , por lo que se propone continuar estudiando esta nueva alternativa de manejo para disminuir la incidencia de DBP<sub>39</sub>.

#### **IV.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿La administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo disminuirá la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros?

#### **IV.2 OBJETIVOS**

##### **General:**

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

##### **Específicos:**

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

### **IV.3 HIPÓTESIS**

La administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacido prematuros en más de 20%.

## **V.MATERIAL Y METODOS**

### **V.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

Experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, doble ciego, aleatorizado.  
Ensayo Clínico Controlado.

### **V.2 ANALISIS DE INFORMACIÓN**

La información fue analizada utilizando el software Office con Excel. Se exploraron los datos de la siguiente manera

Para las variables cualitativas se usó frecuencias simples, porcentajes; para las variables cuantitativas medidas de tendencia central y dispersión análisis descriptivo T-student media de dos grupos de variables continuas proporción de evento para cada grupo de tratamiento J1 cuadrada X2 - número esperado de evento en ambos brazos de los grupos de tratamiento. Y el análisis estadístico fue llevado a cabo por SPSS versión 22.

### **V.3 UBICACIÓN ESPACIO- TEMPORAL**

#### **V.3.1 LUGAR**

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

#### **V.3.2 TIEMPO**

Periodo comprendido de agosto del 2018 a octubre 2018.

#### **V.3.3 PERSONA**

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

## **V.4 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

### **V.4.1 CRITERIOS DE INCLUSION**

- Todos los recién nacidos pretérmino con peso de 750 g a 1500g y  $\leq 32$ SDG con datos clínicos y radiografía de tórax compatible con SDR.

### **V.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

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

### **V.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

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

## **V.5 DETERMINACION DEL TAMAÑO DE MUESTRA Y MUESTREO**

### **V.5.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se calculo el tamaño de la muestra por grupo para comparar dos proporciones en donde:

Con base a la bibliografía consideramos la presencia de la DBP en 30% y los recién nacidos pretérmino de peso de 750g a 1500g y  $< 32$  SDG con datos clínicos con SDR a quienes se les administro surfactante esperando la presencia de DBP del 20% en recién nacidos pretérmino con peso de 750g a 1500 g y  $< 32$  SDG a con datos clínicos de SDR a quienes se les administró surfactante+ budesonida.

El tamaño de muestra corresponde a un total de 74 pacientes obtenidos con la siguiente formula:

Formula:

Población infinita:

$$N: N Z^2 pq / D^2 (N-1) + Z^2 pq$$

P: Proporción aproximada del fenómeno en estudio en población de referencia.

q: Proporción de población de referencia que no presenta el fenómeno

n: Tamaño de muestra

N: tamaño de población

D2: Nivel de precisión

Z: Nivel de confianza.

Sustituyendo

N: 90

Z2: 1.96 (Nivel de significancia de 95%)

P: Proporción esperada

Q: 1-p

d: Precisión

$90 (1,96)^2 \times .2 \times .8 / 0.3^2 (90-1) + 1.96^2 \times .2 \times .8$

\*Sin embargo por motivos epidemiológicos, cierre de áreas por brotes infecciosos se redujo la muestra a 25 pacientes.

### **V.5.2 MUESTREO**

El tipo de muestreo que se utilizó para la selección de la información fue muestreo probabilístico aleatorio simple utilizando tabla de números aleatorios



## **VI ASPECTOS ÉTICOS**

Los autores consideramos que el estudio fue totalmente factible, ya que dentro del Hospital General de Pachuca se contaron con todas las herramientas y recursos necesarios, financiados por Seguro Popular o Seguro Siglo XXI en el proceso inherente a la atención habitual de los derechohabientes.

Teniendo en cuenta que la DBP, es la primera causa de morbilidad respiratoria en el recién nacido pretérmino que sobrevive más allá de los 28 días de vida y que es un problema de salud pública de primera importancia, estaríamos dando un gran paso hacia la prevención y disminución de la incidencia de DBP. Los posibles efectos secundarios reportados en la literatura por la administración simultánea de surfactante + budesónidas endotraqueales son de riesgo mínimo, y no pusieron en riesgo la vida ni la salud de los recién nacidos que recibieron dicho tratamiento, y los posibles beneficios superarían a los posibles efectos secundarios.

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, Investigación con riesgo con riesgo mayor que el mínimo, se anexa hoja de consentimiento informado.

Título Segundo, Capítulo III, De la Investigación en menores de edad o incapaces, Artículos 34-39.

Se presento al Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Pachuca siendo aceptado.

## **VII RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS**

### **RECURSOS HUMANOS:**

MI. Jorge Iván Suárez Soto

Médico Residente de la Especialidad de Pediatría, Hospital General de Pachuca, Hidalgo.

Investigador principal.

Dr. Marco Antonio Torres Morales.

Especialista Pediatría Hospital General de Pachuca, Hidalgo.

Asesor Clínico.

Dra. Eliganty Bahena Martínez

Especialista Genética, Hospital General de Pachuca, Hidalgo.

Asesor Clínico.

Dr. en C. Luilli López Contreras

Profesor-investigador de tiempo completo de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Asesor universitario

Dr. en C. Marco Antonio Becerril Flores

Profesor investigador de tiempo completo de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Asesor universitario

### **RECURSOS FISICOS**

Laptop HP propiedad del investigador principal, para la captura y recolección de datos. Las hojas de recolección de datos, así como las hojas de consentimiento informado serán procesadas en una impresora HP Laser Jet P 1102 w, propiedad del investigador principal

## **RECURSOS FINANCIEROS:**

Factor surfactante porcino (Curosurf 240mg) otorgados por Siglo XXI costo \$15,000 MN

Factor surfactante porcino (Curosurf 120mg) otorgados por Siglo XXI costo \$11,000 MN

Budesonida (Pulmicort) 5 ampolletas otorgado por Siglo XXI Costo \$ 255MN

Cánulas endotraqueales (2.5 y 3.0 de diámetro interno) \$40 MN

Laringoscopio con hoja Miller 0 y 00 Proporcionados por Hospital General de pachuca. Costo \$4500 MN

Ventiladores neonatales Bear Cub 750 /Matisse / 880 /AVEA /Puritan Bennet 980. Proporcionados por Hospital General de Pachuca. Uso diario \$5,000 MN.

Una computadora e impresora. Proporcionados por Hospital General de Pachuca. Costo \$7000

Paquete estadístico SPSS versión 21

Hoja de recolección de datos. Proporcionado por Investigador. Costo 500\$

Todos los recién nacidos desde el 2005 en nuestro Hospital, tiene derecho a pertenecer a la comisión Nacional de seguridad social en salud quien cubre a través de tres fuentes de financiamiento diferente patologías del recién nacido entre estas ( DBP /SDR), destacan Gastos catastróficos quien cubre a los prematuros con Síndrome de dificultad respiratorio y Seguro Médico Siglo XXI que cubre Displasia Broncopulmonar.

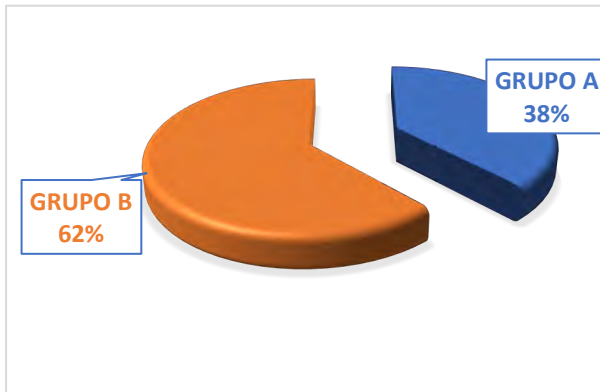
Dicha comisión envía al Hospital General de Pachuca un recurso económico por cada paciente atendido con estas patologías

**TOTAL: 1,774,900 \$ pesos M.N.**

## VII. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido de agosto a noviembre de 2018, se incluyeron en el protocolo 21 recién nacidos que cumplieron los criterios de inclusión, y a quienes les fue administrado el tratamiento ,8 en el grupo A (surfactante) y 13 en el grupo control (surfactante) (Grafica 1). Cabe mencionar que las características en ambos grupos son muy similares, no encontrándose ninguna diferencia significativa a favor de uno u otro grupo. Véase en tabla 1.

**Grafica1. Población incluida en el estudio por grupos en el periodo agosto-noviembre 2018 en el Hospital General de Pachuca**



Fuente: Expediente Clínico

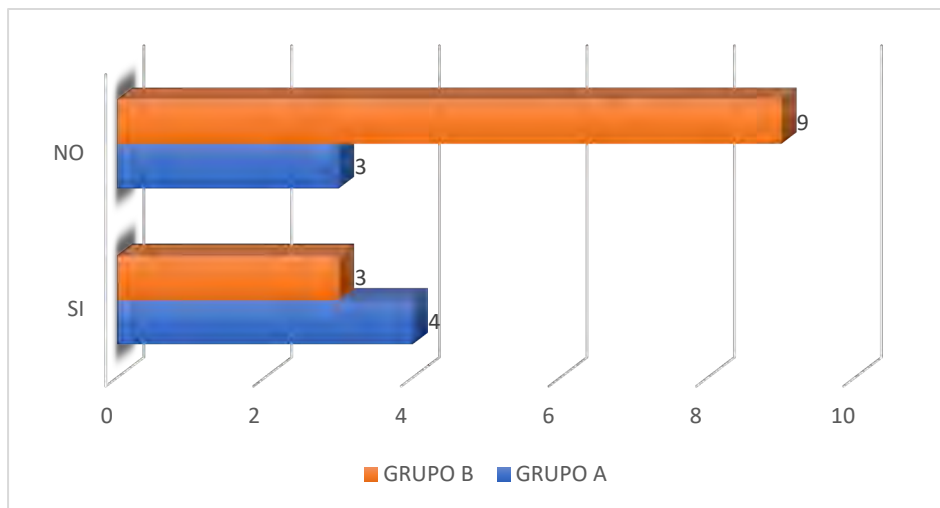
**Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio en el periodo agosto-noviembre 2018 en el Hospital General de Pachuca**

Características	Grupo A (n=8)	Grupo B (n=13)
Género, masculino/femenino	2/6 (25%/75%)	4/9 (2%/75%)
Vía de nacimiento, cesárea/parto	7/1 (87.5%/12.5%)	10/2 (87.5%/12.5%)
Peso, media, $\pm$ DE, g	1093 $\pm$ 268	1170 $\pm$ 268
SDG, media, $\pm$ DE, semanas	29.6 $\pm$ 2	30.1 $\pm$ 1.4
Dosis de surfactante,1/2	7/1 (88.8%/11.2%)	10/2(83.4%/16.6%)

Fuente: Expediente clínico y Encuesta

De los 21 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, falleció 1 paciente del grupo B antes de los 28 días de vida por Enterocolitis necrosante ,finalmente se incluyeron en el estudio a 20 de ellos, 8 en el grupo A , y 12 en el grupo B, encontrándose los siguientes resultados estadísticamente significativos (grupo A vs grupo B): SDG  $29.6 \pm 2$  vs  $30.1 \pm 1.4$  p 0.01; Peso  $1093 \pm 268$  vs  $1170 \pm 146$ , presencia de DBP 62.5% vs 33.3% p 0.018, con un RR para Grupo B de 0.095 (IC al 95%: 0.009-0.985) Véase resultados Grafica 2; días de VMA  $20.3 \pm 13.1$  vs  $13.6 \pm 9.01$  , p 0.316 la cual no fue estadísticamente significativa; días EIH  $61.7 \pm 31.2$  vs  $50 \pm 17.7$ , p 0.022; así como la dependencia de oxígeno al egreso en los niños con DBP 37.5% vs 16.7% p0.04. Véase resultados en la tabla 2.

**Grafica 2. Comparación de presentación de DBP grupo A y grupo B en el periodo agosto- noviembre 2018 en el Hospital General de Pachuca**



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

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>Grupo A (n=8)</b>	<b>Grupo B (n=12)</b>	<b>P</b>
<b>DBP, si/no **</b>	5/3(62.5%/37.5%)	4/8(33.3%/66.6%)	0.038 <sup>F</sup>
<b>DependenciaO2,si/no/no DBP</b>	3/2/3(37.5%/25%/37.5%)	2/2/8(16.7%/16.7%/66.6%)	0.04 <sup>F</sup>
<b>Días VMA, media, <math>\pm</math>DE, días</b>	20.3 $\pm$ 13.1	13.6 $\pm$ 9.01	0.016 <sup>T</sup>
<b>Días EIH, media, <math>\pm</math>DE, días</b>	61.7 $\pm$ 31.2	50.0 $\pm$ 17.7	0.022 <sup>T</sup>
<b>PIP max., media, <math>\pm</math>DE, cmH<sub>2</sub>O</b>	15.7 $\pm$ 2.8	15.6 $\pm$ 2.6	0.257 <sup>U</sup>

Fuente: Expediente clínico y Encuesta.

**F:** Estadístico exacto de Fisher. **U:** Prueba U de Mann-Whitney. **T:** t de Student. **N/A:** no valorable por no haber dos variables a comparar.

\*\* El RR para DBP/Budesonida es de 0.095 (IC al 95%: 0.009-0.985)



## Discusión

El presente estudio demuestra que en los recién nacido de muy bajo peso con SDR, la administración intratraqueal de Budesonida con surfactante, reduce significativamente la incidencia de DBP 66.6% comparada con la administración de surfactante sola 37.5%, Esto se relaciona con lo descrito por Yeh y colaboradores<sup>33,37</sup> en los cuales encontró que de los recién nacidos a los cuales se le administro Budesonida / Surfactante tuvieron 43% menos riesgo de desarrollar DBP en comparación con su grupo control el cual desarrollo 66%. Otro hallazgo en nuestro estudio fue que Budesonida/Surfactante disminuye los días de estancia intrahospitalaria , el promedio fue de 50 días en comparación con el uso surfactante solo, 61 días, así como una disminución, aunque no estadísticamente significativa en los días de ventilación mecánica , comparándolo con los resultados de Yeh en 2013 y en el metaanálisis realizado por Rohini Venkataraman y colaboradores en el cual reportan 32 días vs 42 días no siendo estadísticamente significativo<sup>37,42</sup> Además en los RN que desarrollaron displasia existió una disminución en la dependencia de oxígeno al egreso budesónida/surfactante 16.6 vs 54% surfactante solo , esto habla que los niños tratados con budesónida /surfactante tuvieron significativamente menor incidencia de DBP severa que los RN del grupo con solo surfactante, coincidiendo nuevamente con Yeh y colaboradores<sup>37</sup>.

No encontramos eventos adversos inmediatos severos asociados a la administración de Budesonida surfactante.

El fundamento para usar surfactante como vehículo está basado en un fenómeno físico, el “efecto Marangoni”<sup>36</sup>. Este efecto es básicamente la transferencia de masa en una interface entre dos fluidos debido a una gradiente de tensión superficial. Así, cuando el surfactante es instilado en los pulmones de RN con SDR, se genera un flujo de convección que puede facilitar la entrega de medicamentos, tal como budesónida a la periferia de los pulmones<sup>36</sup>. La instalación intratraqueal directa de budesonida sin usar surfactante como vehículo no ha mostrado ser efectiva<sup>37</sup>. El 80% de la budesónida puede permanecer en los pulmones por hasta 8 horas después de la instilación

intratraqueal de surfactante/budesónida <sup>37</sup>. Además de su uso como vehículo, el surfactante puede también facilitar la solubilidad de la budesónida e incrementar su absorción <sup>37</sup>.

### **Conclusiones.**

Concluimos que la administración temprana de Budesonida usando surfactante como vehículo en recién nacidos prematuros es efectiva para disminuir el riesgo de DBP, para disminuir los días de estancia intrahospitalaria, así como los días de ventilación mecánica. Estos resultados son alentadores, y coinciden con lo reportado por la literatura internacional.

Este estudio sin embargo, debe ser tomado con reserva por dos motivos: 1. El tamaño de muestra es pequeño; ya que por cuestiones epidemiológicas se cerraron varias salas neonatales que impidió recolectar la muestra adecuada y 2. Se reportó una significancia estadística a favor del grupo tratado respecto a la edad gestacional, y esto podría ser un sesgo importante: aunque también esperaríamos una significancia estadística similar en el peso (por la estrecha relación entre peso y edad gestacional) y esta no se dio.

Concluimos también, que en nuestra unidad hospitalaria sería importante revalorar la aplicación de una segunda dosis de surfactante en los recién nacidos prematuros con diagnóstico de SDR, ya que solo el 14% recibió una segunda dosis de surfactante (contrario a lo reportado en la literatura: 30-65% de recién nacidos con necesidad de una segunda dosis de surfactante; y a lo publicado en el consenso europeo de SDR de 2010, donde se concluye que los niños que reciben una segunda o tercera dosis de surfactante se benefician ampliamente, siempre y cuando ésta sea necesaria) Por lo tanto, al revalorar mejor la necesidad de una segunda dosis de surfactante, y administrarse (siempre que fuera necesario) nuestros recién nacidos podrían beneficiarse, dado la alta mortalidad y los largos periodos de ventilación mecánica asistida reportados en nuestro estudio.

## **XI.- Recomendaciones**

Dadas las circunstancias epidemiológicas hospitalarias que tuvimos al realizar este estudio y que nos impidió completar el número de muestra deseado, sugerimos continuar con el mismo estudio por más tiempo para obtener y correlacionar los resultados.

No encontramos eventos adversos inmediatos severos asociados a la administración de Budesonida surfactante, aun que podríamos continuar seguimiento por consulta externa para determinar eventos adversos posteriores, así como seguimiento neurológico, cognitivo y pulmonar.

En el caso de este estudio debemos tomar en cuenta la edad gestacional en los niños que sobrevivieron más de 28 días, ya que hay una significancia estadística a favor del grupo con budesonida,  $30.4 \pm 1.1$  vs  $29.9 \pm 1.3$  ( $p < 0.01$ ), lo cual podría justificar el mejor resultado en las otras variables hacia el grupo con budesonida. Esto sin embargo no se ve reflejado en el peso, ya que la media de los grupos ( $1133 \pm 252.7$  vs  $1030.5 \pm 157$ ,  $p = 1.181$ ) es similar y sin significancia estadística. Dado que se reporta una significancia estadística en la edad gestacional (mayor edad en el grupo con budesonida) esperaríamos una significancia estadística en el peso, a favor nuevamente del grupo tratado, pero esto no fue así, ya que los pesos fueron similares en ambos grupos

Es necesario realizar estudios similares, con un tamaño de muestra mayor, pero como estudio piloto, los resultados obtenidos en nuestra investigación son alentadores, coincidiendo con lo reportado por otros autores: beneficios de la administración temprana de budesonida endotraqueal usando surfactante como vehículo.

**IX ANEXOS****HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

NOMBRE:

FECHA NACIMIENTO:

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

## ESCALA DE VALORACIÓN NUEVO BALLARD

### Madurez neuromuscular

Puntuación	-1	0	1	2	3	4	5
Posición							
Ángulo antebrazo-mano (muñeca)	>90°	90°	60°	45°	30°	0°	
Retroceso brazos		180°	140°-180°	110°-140°	90°-110°	<90°	
Ángulo popliteo	180°	160°	140°	120°	100°	90°	<90°
Signo de la bufanda							
Talón-oreja							

### Madurez física

Piel	Pegajosa, frías, transparente	Gelatinosa, roja, translúcida	Suave, rosada; venas visibles	Descamación superficial y/o erupción; algunas venas	Agnitada, áreas pálidas; venas raras	Apergamada, agrietada; sin vasos	Curtida, arrugada, agrietada
Lanugo	Ausente	Escaso	Abundante	Fino	Áreas lampiñas	Generalmente lampiña	<b>Puntuación de madurez</b>
Superficie plantar	Talón-dedo 40-50 mm; -1 <40 mm: -2	>50 mm, sin surcos	Marcas rojas débiles	Solo surco transversal anterior	Surcos 2/3 anteriores	Surcos en toda la planta	
Mamas	Imperceptibles	Apenas perceptibles	Areola plana, yema mamaria ausente	Areola granulada, yema 1-2 mm	Areola elevada, yema 3-4 mm	Areola bien formada, yema 5-10 mm	-10 20
Ojos/ oídos	Fusión palpebral laxa, -1 firme: -2	Párpados abiertos; pabellón plano; se mantiene plegado	Pabellón ligero, curvo; blando; se endereza lentamente	Pabellón curvo; enderezamiento suave pero activo	Formados y firmes, enderezamiento instantáneo	Cartilago grueso, oreja firme	-5 22
Genitales (varón)	Escroto: plano, liso	Escroto vacío, arrugas suaves	Testículos en canal superior, arrugas escasas	Testículos descendentes, algunas arrugas	Testículos descendidos, arrugas evidentes		0 24
Genitales (mujer)	Clitoris prominente, labios planos	Clitoris prominente, labios menores pequeños	Clitoris prominente, labios menores aumentados	Igual prominencia de labios mayores y menores	Labios mayores grandes, menores pequeños		5 26
							10 28
							15 30
							20 32
							25 34
							30 36
							35 38
							40 40
							45 42
							50 44

FIG. 256-1. Valoración de la edad gestacional. Nueva puntuación de Ballard. (Modificada de Ballard L, Khouri JC, Wedig K y cols.: «New Ballard score, expanded to include extremely premature infants». *The Journal of Pediatrics* 119(3):417-423, 1991. Utilizada con autorización de CV Mosby Company)

## TABLA DE NÚMEROS ALEATORIOS

Cuadro 4-4. Números aleatorios

927415	956121	168117	169280	326569	266441
926937	515107	014658	159944	821115	317582
867169	388342	832261	993050	639410	698969
867169	542747	032683	131188	926198	371071
512500	843384	085361	398488	774767	383837
062454	423050	670884	840940	845839	979662
806702	881309	772977	367506	729850	457758
837815	163631	622143	938278	231305	219737
926839	453853	767825	284716	916182	467119
854813	731620	978100	589512	147694	389180
851595	451454	262448	688990	461777	647487
449353	556695	806050	123754	722070	935916
169116	586865	756231	469281	258737	989450
139470	358095	528858	660128	342072	681203
433775	761861	107191	515960	759056	150336
221922	232624	398839	495004	881970	792001
740207	078048	854928	875559	246288	000144
525873	755998	866034	444933	785944	018016
734185	499711	254256	616625	243045	251938
773112	463857	781983	078184	380752	492215

Se depositará un papel en blanco en cada paquete preparado con grupo estudio ( Surfactante+ Budesonida) 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.



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

Servicio de Pediatría /Teléfono: 3339684399

El objetivo del estudio al que ha sido invitado a participar es conocer si la administración temprana de budesónida, usando surfactante como vehículo es útil para prevenir displasia broncopulmonar en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer. La supervivencia de los recién nacidos de muy bajo, y recién nacidos prematuros extremos, se mantiene en ascenso, debido al constante avance tecnológico e investigación. A pesar de estos avances esta enfermedad es una de las mayores complicaciones de los niños prematuros, la incidencia global ha permanecido igual o incluso ha aumentado. Esta enfermedad es 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.

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

Usted ha sido invitada a participar en el estudio debido a que su recién nacido cumple los criterios de inclusión de nuestro estudio: recién nacido pretérmino con peso  $\leq 1500g$  y  $\leq 32SDG$  con necesidad de ventilación mecánica. Su participación en el estudio consiste, al aceptarlo, en la administración aleatoria (según sea el grupo) de surfactante (en el grupo control) y surfactante + budesónida (grupo tratado). En caso de que a su recién nacido, de manera aleatoria, se le administre surfactante + budesónida, es nuestra obligación informarle Riesgos: En múltiples estudios realizados y reportados por la literatura médica, no hay ningún efecto secundario importante, y que, al mezclarse, no se alteran las propiedades fisicoquímicas del surfactante.

Beneficios: Nos aportará información nueva e importante para disminuir la incidencia de la Displasia Broncopulmonar así como la severidad de la misma (en caso de presentarse), disminución de días de estancia intrahospitalaria y retiro temprano de ventilación mecánica ( En caso de requerir la misma)

Es nuestra responsabilidad y obligación informarle de los resultados, aclararle sus dudas, mantener una vigilancia adecuada de su salud y la de su hijo durante la realización de las

pruebas y mantener la confidencialidad de los resultados. Usted es libre de rehusar participar en el estudio, sin que por ello se modifique su atención en el hospital. Los datos obtenidos de su persona son absolutamente confidenciales, no pueden ser utilizados con otro fin.

Usted será informado de cualquier hallazgo obtenido en esta investigación.

Yo \_\_\_\_\_, Parentesco \_\_\_\_\_ ACEPTO y AUTORIZÓ que mi hijo(a) participe en el protocolo de estudio titulado “Administración Temprana de Budesónida utilizando factor surfactante como vehículo para disminuir la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos pretérmino” donde se me ha explicado que los datos obtenidos serán conocidos única y exclusivamente por las personas implicadas en la investigación, he leído el consentimiento y he oído las explicaciones orales del investigador, mis preguntas concernientes al estudio han sido respondidas satisfactoriamente. Como prueba de consentimiento voluntario para participar en este estudio, firmo a continuación.

---

**Nombre y firma del paciente**

---

**Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable**

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

**Investigador:** Dr. Suarez Soto Jorge Ivan Móvil 3339684399

**Correo electrónico:** [suarezsoto@hotmail.com](mailto:suarezsoto@hotmail.com).

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

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



## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357- 368
2. Vaucher YE. Bronchopulmonary dysplasia: an enduring challenge. *Peds in Rev* 2002; 23: 349-358.
3. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-1729.
4. Parad RB. Bronchopulmonary dysplasia. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. *Manual of neonatal care*. 6th ed. 2008: 373-82.
5. American Thoracic Society Documents Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 356-96
6. Yunes ZJLM, Ávila RR, Velázquez QN. Displasia broncopulmonar: Una enfermedad contemporánea. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; 59: 504-13.
7. Jobe AH. Antenatal factors and development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 9-17.
8. Eronen M, Pesonen E, Kurki T, Teramo K, Yikorkala O, Hallman M. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia after antenatal administration of indomethacin
9. Davies JM, Rosenfeld WN. Chronic lung disease. In: *Avery's Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2005: 578-99.
10. Bancalari E, Gerhard T. Displasia broncopulmonar. *Clin Pediatr North Am* 1986; 33: 1-23.
11. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-1507.
12. Bancalari E, González A. Clinical course and lung function abnormalities during development of neonatal chronic lung disease. In: Bland RD, Coalson JJ, editors. *Chronic lung disease in early infancy*. New York: Marcel Dekker; 2000.p. 41-64.

13. Tschanz SA, Burri PH. Postnatal lung development and its impairment by glucocorticoids. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;16:247-249
14. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109:330-338
15. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:219-226.
16. Abman SH, Bancalari E. The Aspen Conference on bronchopulmonary dysplasia June 29-July 4, 1986 presented by the institute for pediatric medical education. *Pediatr Pulmonol* 1987;3:185-196.
17. Hernández RL, Téllez CJF, Salinas RV, Zapata PJA. Factores de riesgo para el desarrollo de displasia broncopulmonar neonatal en el Instituto Nacional de Perinatología. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; 59: 461-69.
18. Farrell PM, Palta M. Bronchopulmonary dysplasia: In: Farrell PM, Taussig LM, editors. *Bronchopulmonary dysplasia and related chronic respiratory disorders. Report of the 90th Ross Conference on Pediatric Research, Columbus, Ohio. Ross Laboratories, 1986.*
19. Bhering CA, Mochdece CC, Moreira ME, Rocco JR, Sant'Anna GM. Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-dayold infants. *J Pediat (Rio J)*2007; 83: 163-170
20. Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 73-77
21. Lavoie PM, Dubé MP. Genetics in bronchopulmonary dysplasia in the age of genomics. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 1-5
22. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber, G. S. Maniscalco, W. M. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006; 30:171-178.
23. Sabogal C, Talmaciu I. Bronchopulmonary Dysplasia In: Panitch, Howard B. *Chronic Lung Disease of Infancy. Pediatric Pulmonology (The Requisites in Pediatrics)* 1st Edition. Philadelphia Elsevier Mosby 2005 p 60-75.
24. Tapia-Rombo CA, Córdova-Muñiz NE, Ballesteros-del-Olmo JC, Aguilar-Solano AMG, Sánchez-García L, Gutiérrez-González GA, Cuevas-Uriostegui

- ML. Factores predictores para la producción de displasia broncopulmonar en el recién nacido pretérmino. *Rev Invest Clin* 2009; 61: 466-47
25. Van Marter L. Strategies for preventing bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 174-180
26. Rehan VK. Prevention of bronchopulmonary dysplasia: finally, something that works. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 1027- 1032
27. Walsh MC, Szeffler S, David J, Allen M, Van Marter M, Abman S, Blackmon L, Jobe A. Summary proceedings from bronchopulmonary displasia group. *Pediatrics* 2006; 117: S52-S56
28. Neofax ®. A manual of drugs used in neonatal care. Thomson reuters. 2011. 24<sup>th</sup> ed. •L. F. Villa, editor. Medimecum, guía de terapia farmacológica. 18<sup>a</sup> edición. España: Adis; 2013.
29. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD000501
30. Ng GY, da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (3): CD003214
31. Tin W, Wiswell T. Drug therapies in bronchopulmonary dysplasia: debunking the myths. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 383-390
32. Tsu F. Yeh, Hong C. Lin, Chien H. Chang, Tien S. Wu, Bai H. Su et al. Early Intratracheal Instillation of Budesonide Using Surfactant as Vehicle to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants: A Pilot Study *Pediatrics* 2008; 121: e 1310-1317.
33. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, Wu Ts, Su BH, Li TC, Pyati S, Tsai CH, Early intratracheal installation of budesonide using surfatcatn as vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants; a pilot study. *Pediatrics* 2008;121: e 1310-e1318.
34. Chia Feng Yang, Mei-JY Jeng, Wen-Jue Soong, et al. Acute. Pathophysiological effects of Itratracheal Installation of Budesonide and

- Exogenous Surfactant in a Neonatal Surfactant-depleted Piglet Model. *Pediatric Neonatol* 2012; 51 (4):219-226
35. Chia Feng Yang , Chih-Hsueh Lin, Shr-Yun Chiou , et al. Intratracheal Budesonide Supplementation in Addition to Surfactant Improves Pulmonary Outcome in Surfactant-Depleted Newborn Piglets. *Paedr Pulmonol.* 2013 .48 151-159.
  36. Lin YJ, Lin HC, Lin CH, Chang SJ, Yeh TF. Double-blind controlled trial of endotracheal instillation of budesonide in preterm infants with RDS:a preliminary report (abstract). PAS2000-2436.
  37. Yeh TF, Wu SY, Hsieh WS, Chen CM, Ullah Z, Gupta S, Cheng JC. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in VLBW intans (1500gm)-Multicenter trial of a new therapeutic régime. Presented at the Pediatric Academic Societies Annual Meeting. May 4-7, 2013, Washintong ,DC.
  38. Wiedman Ts, Bathia R, Wattenber LW. Drug Solubilization in lung surfactn. *J Controled Release* 2000; 65:43-47.
  39. Miller-Larsson A, mattsson H, Hjertberg E, Dahback M, Tunek A, Brattsand R, Reversible fatty acid conjugation of budesonide : novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. *Drug MetabDispsos* 1998.
  40. Chen Cm Huang LT, Wang M, Yeh TF. Surfactant supplemented with budesonide for prevention of bronchopulmonary dysplasia- biophysical and chemical stability of surfactant/budesonide mixture. Presented at the 5hth Congress of the European Academy of Paediatric Societies. October 17-21, 2014 , Barcelona , Spain.
  41. Adamson AW. Introduction to marangoni convection. In: Adamson AW.editor. *Physical chemestry of Surface.* New York: Jonh Wiley & Sons: 1982. P110.
  42. Rohini V, Majeeda, Shabih U. Helenl, Abhay L. Intratracheal Administration of Budesonide-Surfactant in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Pediatrics Pulmonology* 2017;52;968-975.