



HOSPITAL CENTRAL  
DR. IGNACIO  
MORONES PRIETO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de  
Neonatología

**Revisión sistemática: Eficacia de la administración de surfactante con  
budesonida para disminuir la mortalidad y riesgo de displasia  
broncopulmonar en recién nacidos prematuros con SDR.**

**Dra. Dámariz Hernández Guerrero**

DIRECTOR CLÍNICO

Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón  
Doctorado en Ciencias Educativas

DIRECTOR METODOLÓGICO

M.C María Isabel Patiño López

Febrero de 2024



Revisión sistemática: eficacia de la administración de surfactante con budesonida para disminuir la mortalidad y riesgo de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros con SDR. © 2024 Por Dámariz Hernández Guerrero. Se distribuye bajo [Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



HOSPITAL CENTRAL  
DR. IGNACIO  
MORONES PRIETO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR IGNACIO MORONES PRIETO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Neonatología. **Revisión sistemática: Eficacia de la administración de surfactante con budesonida para disminuir la mortalidad y riesgo de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros con SDR.**

**Dra. Dámariz Hernández Guerrero**

No. De CVU de CONACYT 965199; Identificador de ORCID 0009-0004-8570-7343

DIRECTOR CLÍNICO

**Dr. Francisco Jesús Escalante Padrón**

Doctorado en Ciencias Educativas

No. de CVU del CONACYT 299763; Identificador de ORCID 0000-0001-9065-9244

DIRECTOR METODOLÓGICO

**M.C María Isabel Patiño López**

No. de CVU del CONACYT 789195; Identificador de ORCID 0000-0002-0142-2227

SINODALES

Dra. Victoria Lima Rogel  
Presidente

---

Dra. Ma. Cristina González Amaro  
Sinodal

---

Dra. Ana Ruth Mejía Elizondo  
Sinodal

---

Febrero 2024



## RESUMEN

La prematuridad, es el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, y es la principal causa de mortalidad neonatal antes de los 5 años de edad.

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es la principal patología en los recién nacidos pretérmino, el cual se caracteriza por dificultad respiratoria, cuya fisiopatología recae en la deficiencia de surfactante. El manejo del SDR por muchos años se ha realizado con la combinación de intubación y la administración intratraqueal de surfactante. Sin embargo, la administración de surfactante puede requerir sedación, intubación traqueal y ventilación mecánica. Esta última se ha asociado a lesiones pulmonares, por más corto que sea el tiempo de ventilación, incrementando el riesgo de desarrollo de displasia broncopulmonar y mortalidad en estos pacientes. Por lo que, estudios recientes han valorado la adición de esteroides como manejo antiinflamatorio para mejorar la incidencia de estas patologías.

Siendo el objetivo de la revisión, evaluar artículos que muestren la eficacia de aplicación de budesonida con surfactante, para disminuir el desarrollo de displasia broncopulmonar y mortalidad en recién nacidos pretérmino con SDR.

Encontrando en la revisión exhaustiva de la literatura que la combinación de esteroide y surfactante mostró una disminución en la incidencia de días de ventilación, desarrollo de displasia broncopulmonar y mortalidad en estos pacientes, sin embargo, se concluye que hacen falta más estudios con un mayor número de pacientes, mejor aleatorización y con la inclusión de técnicas novedosas y menos invasivas como LISA o MIST, que permita la protección de los pulmones de la ventilación mecánica.

### **Palabras claves:**

Surfactante, budesonida, displasia broncopulmonar.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INDICE.....	2
LISTA DE TABLAS.....	4
LISTA DE FIGURAS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
LISTA DE DEFINICIONES.....	7
DEDICATORIAS.....	8
ANTECEDENTES.....	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
JUSTIFICACION.....	13
OBJETIVOS.....	14
Objetivo general.....	14
Objetivos específicos.....	14
HIPOTESIS.....	14
METODOLOGIA.....	15
Plataformas y bases de datos consultadas.....	15
Palabras claves empleadas en la búsqueda.....	15
Tabla de descriptores.....	16
Ecuación de búsqueda.....	17
Criterios de elegibilidad.....	18
Inclusión.....	18
Exclusión.....	18
Pregunta PICO.....	19
Diagrama de flujo.....	20
ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	20
RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	23
DISCUSIÓN.....	28
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	31

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	31
ANEXOS.....	36

## LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Cuadro de descriptores .....	16
Tabla 2. Pregunta PICO .....	19
Tabla 3. Instrumento de valuación OPMER.....	20
Tabla 4. Resultados de las evaluaciones OPMER y JBI.....	22
Tabla 5. Características demográficas de los pacientes en los estudios seleccionados.....	24
Tabla 6. Incidencia de displasia broncopulmonar en los estudios revisados de S vs SB.....	26
Tabla 7. Tiempo de ventilación mecánica en días en los estudios revisados de S vs SB.....	26
Tabla 8. Tiempo de estancia hospitalaria (en días) en los estudios revisados de S vs SB...	27
Tabla 9. Mortalidad de los pacientes incluidos en los estudios revisados de S vs SB.....	27

## LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Fuentes de información y estrategias de búsqueda.....	19
Figura 2. Flujograma para la selección de artículos a incluir en la revisión.....	20
Figura 3. Gráfica de puntajes OPMER de los estudios incluidos.....	24



## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **SDR:** Síndrome de dificultad respiratoria
- **nCPAP:** Presión nasal positiva continua en la vía aérea.
- **MIST:** Técnica mínimamente invasiva con surfactante
- **DBP:** Displasia broncopulmonar
- **INSURE:** Intubar- Surfactante- Extubar
- **LISA:** Administración de surfactante menos invasiva
- **SDG:** Semanas de gestación
- **EC:** Ensayo clínico
- **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
- **MET:** Metanálisis
- **S/SP:** Surfactante/Surfactante pulmonar
- **SB:** Surfactante/Budesonida
- **SP:** Proteína surfactante
- **ENaC:** Canal de sodio epitelial
- **MBPN:** Muy bajo peso al nacer
- **OR:** Odds ratio
- **IC:** Índice de confianza
- **RR:** Riesgo relativo
- **ROP:** Retinopatía del prematuro
- **ECN:** Enterocolitis necrosante
- **PDA:** Persistencia de conducto arterioso

## LISTA DE DEFINICIONES

- **Displasia broncopulmonar:** Según la edad gestacional, los pacientes menores de 32 SDG que requieren un FIO<sub>2</sub> de más del 21% durante al menos 28 días o una necesidad continúa de oxígeno suplementario a una edad posmenstrual de 36 SDG.
- **Síndrome de dificultad respiratoria:** Enfermedad caracterizada por inmadurez del desarrollo anatómico y fisiológico pulmonar del recién nacido prematuro, cuyo principal componente es la deficiencia cuantitativa y cualitativa de surfactante.

## DEDICATORIAS

Esta tesis está dedicada a:

- *A Dios quien ha sido mi guía, y su amor han estado conmigo hasta el día de hoy.*
  
- *A mis padres Cruz y Tomi quienes con su amor y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más.*
  
- *A mi hermano Iván por su cariño y apoyo incondicional, por estar conmigo en todo momento gracias.*
  
- *A mis maestros de Neonatología, especialmente a la Dra. Ana Ruth Mejía, la Dra. Victoria Lima y al Dr. Francisco Escalante. Gracias por creer en mí, por el tiempo invertido y la paciencia durante este largo proceso, por las enseñanzas y la guía para lograr un escalón más.*

## ANTECEDENTES

La prematuridad, es el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, y es la principal causa de mortalidad neonatal y la segunda causa de mortalidad infantil antes de los 5 años de edad <sup>(1)</sup>. Se estima que nacen al año aproximadamente 15.3 millones de prematuros, en la mayoría de los países la incidencia aumenta anualmente. <sup>(2)</sup>

Las medidas para prevenir el nacimiento prematuro a nivel global han sido inefectivas, por lo que es primordial mejorar el pronóstico en estos neonatos para reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con la prematuridad <sup>(3)</sup>. Los padecimientos más frecuentes que están relacionados con el nacimiento prematuro son: Apnea del prematuro, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular, infección y síndrome de dificultad respiratoria.

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) anteriormente llamado enfermedad de membrana hialina, es la principal patología en los recién nacidos pretérmino. El SDR en los recién nacidos prematuros se caracteriza por insuficiencia respiratoria, que incluye taquipnea, cianosis y requerimiento de oxígeno por cortocircuito de derecha a izquierda a través del foramen oval y el conducto arterioso retracciones y, ocasionalmente, quejido espiratorio por cierre parcial de la glotis durante la espiración como un mecanismo de atrapamiento de aire para mantener la capacidad residual funcional, reducción de la distensibilidad, retracción esternal por colapso de la caja torácica. Estos signos, suelen aparecer en etapa temprana, usualmente al nacimiento o dentro de las primeras 6 horas de vida.

La piedra angular de la fisiopatología del SDR es la deficiencia de surfactante. El surfactante es uno de los principales componentes del líquido de revestimiento alveolar y tiene propiedades tensioactivas que reducen sustancialmente la tendencia al colapso de los alvéolos durante la fase espiratoria. <sup>(4-5)</sup> La incidencia del SDR se va incrementando conforme va disminuyendo la edad gestacional y se ha visto que tiene una prevalencia aún mayor en países en vías de desarrollo. Se ha reportado un incidencia del SDR en menores de 1500 es de 44%, mientras que en países en vías de desarrollo es de 74% <sup>(6)</sup>. En el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, la incidencia de SDR en menores de 1500 g fue de 63.8% en el año 2016. <sup>(7)</sup>

Entre los principales factores de riesgo que se han observado para el desarrollo de SDR son: sexo masculino, menor edad gestacional, menor edad gestacional y no contar con aplicación de esteroides prenatales. <sup>(4)</sup>

El diagnóstico de SDR se basa en la presencia de signos clínicos previamente mencionados en un paciente con antecedente de prematuridad, más una imagen radiográfica compatible, como la presencia de patrón reticulogranular difuso con apariencia en “vidrio esmerilado”, broncograma aéreo, con distribución homogénea y simétrica en ambos campos pulmonares y finalmente la exclusión de otras causas de dificultad respiratoria. <sup>(4)</sup>

El manejo del SDR por muchos años se ha realizado con la combinación de intubación y la administración intratraqueal de surfactante, en nuestro medio existen diferentes tipos, de origen bovino, beractant y derivado de origen porcino; poractant. <sup>(8)</sup> Se ha demostrado que la reposición de surfactante es muy eficaz para reducir la mortalidad y la morbilidad. <sup>(4-5)</sup> Sin embargo, la administración de surfactante puede requerir sedación, intubación traqueal y ventilación mecánica. La ventilación mecánica se ha asociado a lesiones pulmonares incluso en recién nacidos que sólo han sido ventilados muy brevemente <sup>(9)</sup>.

Kribs y cols. <sup>(10)</sup> fueron los primeros en describir una técnica para administrar surfactante durante la respiración espontánea en lactantes con nCPAP. La terapia mínimamente invasiva con surfactante (LISA) administra surfactante en la tráquea mediante laringoscopia directa, a través de un tubo delgado con la ayuda de pinzas Magill, mientras el lactante recibe asistencia con nCPAP. Tras la instilación del tensioactivo, el tubo se retira inmediatamente para evitar la necesidad de sedación e intubación traqueal y se ha demostrado que reduce la necesidad de ventilación mecánica.

La técnica MIST, permite al recién nacido respirar de manera espontánea mientras se aplica el surfactante, sin necesidad de intubación ni de presión positiva intermitente, ya que estos dos factores pueden ocasionar lesión pulmonar aguda. También el hecho de no intubar, disminuye la necesidad de ventilación mecánica, los requerimientos de oxígeno, así como la displasia broncopulmonar (DBP) y la mortalidad. <sup>(11)</sup>

Este método es el más desarrollado e investigado sobre todo en Europa, debido a bajo costo y aplicación sencilla. Sin embargo, la técnica de intubar, aplicación de surfactante y extubar posteriormente nombrada con el acrónimo INSURE (Intubation-SURfactant-Extubation), fue la que más se ha utilizado.

La técnica LISA (Less Invasive Surfactant Administration) emplea un catéter delgado colocado a través de las cuerdas vocales que posibilita que los neonatos puedan mantener la función de la glotis y continuar la respiración espontánea.

Hasta hace poco la técnica INSURE había sido recomendada por parte de las guías europeas <sup>(12)</sup>. La Dra Kribs con la técnica LISA, reportó una disminución de la necesidad de intubación de un 33% (80% INSURE vs 47% LISA), pero fue un estudio piloto con controles históricos. Después Göpel y Kribs, reportaron un ensayo clínico aleatorizado no cegado, con resultados parecidos <sup>(13)</sup>. A partir de estos trabajos se han realizado otros estudios en varias partes como el de Dargaville, que utilizó un catéter vascular rígido para la administración de surfactante (método Hobart) <sup>(14)</sup> dando pauta a más ensayos clínicos para evaluar esta técnica MIST, con discretas diferencias en cuanto al método de administración.

Cada vez se publican ensayos clínicos de mayor calidad y metaanálisis en los que no parece haber duda de su utilidad; se puede decir que esta técnica de administrar surfactante es empleada a nivel mundial, es en Europa en donde tiene más aceptación y en la última actualización del Consenso Europeo de las Guías para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria <sup>(12)</sup> se recomienda administrar el surfactante con esta técnica en recién nacidos estables que tengan signos de aumento del esfuerzo ventilatorio y se debe administrar con personal que cuente con experiencia de esta técnica.

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar que afecta a recién nacidos prematuros, cuya patogenia es de origen multifactorial, sin embargo la inflamación a nivel pulmonar es un factor presente en la enfermedad, se ha demostrado que tiene la prevalencia más alta de todas las principales complicaciones de la prematuridad <sup>(15,16)</sup> y su incidencia está aumentando, como muestra un estudio del 32% en 1993 al 45% entre 2008 y 2012. La displasia broncopulmonar tiene efectos de por vida en los pacientes y en los sistemas sanitarios debido al aumento del riesgo de muerte, problemas respiratorios a largo plazo y graves trastornos del neurodesarrollo que requieren apoyo educativo y social. <sup>(17-18)</sup>

Aunque la patogenia de la DBP es multifactorial, el barotrauma inducido por el ventilador y el volutrauma en el pulmón prematuro son factores importantes. <sup>(19)</sup>

La prevención de la DBP se ha enfocado principalmente en evitar el nacimiento prematuro, si esto no es posible se recomienda utilizar esteroides prenatales para maduración pulmonar. En el período neonatal se han estudiado diversas estrategias de soporte respiratorio con el uso de surfactante y la forma de administrarlo de manera menos invasiva (LISA/MIST), así como esteroides postnatales. <sup>(20)</sup>

Los esteroides disminuyen el riesgo de DBP, por su efecto antiinflamatorio y a nivel pulmonar disminuyen la inflamación, por lo que se iniciaron estudios comparativos con budesonida inhalada, sin embargo, se reportó incremento en la mortalidad en el estudio de NEUROSIS. <sup>(21)</sup>

El uso de dexametasona intravenosa ha demostrado facilitar la extubación y disminuir la DBP tanto a los 28 días de vida como a las 36 sdg. Desafortunadamente, debido a los efectos secundarios tanto a corto como a largo plazo, principalmente en el neurodesarrollo, su uso está reservado para neonatos que no puedan ser retirados de la ventilación mecánica, y se recomienda minimizar la dosis y la duración del tratamiento.

Sin embargo la administración pulmonar por vía intratraqueal de budesonida ha mostrado ser una terapia adecuada para el tratamiento en recién nacidos prematuros con SDR y riesgo de displasia broncopulmonar. Debido a que, tras la instilación de surfactante, se produce una rápida distribución del mismo a la periferia pulmonar, <sup>(22-23)</sup> probablemente como resultado del efecto Marangoni entre el tensioactivo instilado y el líquido de las vías respiratorias <sup>(24)</sup>. Esta fuerza de arrastre facilitaría la medicación instilada, como esteroides o antibióticos, en llegar a la periferia de los pulmones. <sup>(25-26)</sup> La budesonida es un glucocorticoide inhalado no halogenado que tiene una afinidad incrementada por el receptor de glucocorticoides, y actúa sobre diferentes células como macrófagos y linfocitos, es utilizado habitualmente en niños con asma. Induce un elevado efecto antiinflamatorio local <sup>(27)</sup> y sufre una extensa biotransformación en el hígado a metabolitos de baja actividad glucocorticoide. <sup>(28)</sup>

Por lo tanto, la instilación intratraqueal de budesonida utilizando tensioactivo como vehículo facilitaría la administración de budesonida a través de las vías respiratorias y mejoraría los resultados pulmonares sin causar efectos adversos significativos.

Yeh et al, realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados, en los que compararon beractant 100 mg/kg, contra beractant 100 mg/kg con budesonida 0.25 mg/kg. <sup>(29)</sup> Incluyeron recién nacidos con peso <1500g, con alto riesgo para DBP. El metaanálisis de los dos estudios, mostró que, en los prematuros que recibieron budesonida con surfactante disminuyó 21% la incidencia de DBP.

En el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de San Luis Potosí, Roque y cols, <sup>(30)</sup> realizaron un estudio aleatorizado de administración de surfactante más budesonida en recién nacidos prematuros con SDR, sin embargo no se encontró diferencia significativa en la prevención de displasia broncopulmonar cuando se administró con budesonida, el tamaño de la muestra no fue suficiente.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿La administración de surfactante adicionado con Budesonida, disminuirá la mortalidad y el desarrollo de displasia broncopulmonar en pacientes prematuros con SDR?

## **JUSTIFICACIÓN**

Los avances en el manejo de los prematuros, han permitido la sobrevivencia de neonatos cada vez más pequeños, y las comorbilidades que esto conlleva, como el incremento en la incidencia de displasia broncopulmonar. En el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” constituye la complicación más frecuente de este grupo de recién nacidos, cuyas consecuencias no solo incrementan los días de estancia hospitalaria, sino que se pueden asociar a estrategias incluso más graves como la muerte. Las estrategias de prevención de esta enfermedad han sido ineficientes o muchas de ellas tienen efectos secundarios, como ocurre con los esteroides sistémicos, cuya administración puede aumentar el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo.

Sin embargo, se ha demostrado que el uso de budesonida con surfactante como vehículo, no altera las propiedades del surfactante, y disminuye la incidencia de displasia broncopulmonar en neonatos intubados con síndrome de dificultad respiratoria grave.

A pesar de mantener esa asociación, existen pocos estudios que evalúen la eficacia del tratamiento con surfactante en este sector de población combinado con el uso de esteroides posnatales, y aquellos que se encuentran reportados incluyen una muestra insuficiente de pacientes o detalles en la metodología, tal como la aleatorización y seguimiento de los pacientes, impidiendo de esta forma, emitir una recomendación basada en la evidencia. Consideramos que si se demuestra la eficacia de esta asociación y poder extrapolar los resultados a poblaciones con características similares, permitirá ofrecer un mejor pronóstico a esta población vulnerable. Es por eso, que se resalta la importancia de una búsqueda exhaustiva, como lo es, una revisión sistemática, que permita evaluar la mejor evidencia clínica encontrada para posteriormente emitir un juicio clínico adecuado, que beneficie a estos pacientes.



## **OBJETIVOS**

- **Objetivo general**

Evaluar artículos que evalúen la eficacia de aplicación de budesonida con surfactante, idealmente administrado mediante técnica LISA, para disminuir el desarrollo de displasia broncopulmonar y mortalidad en recién nacidos pretérmino con SDR.

- **Objetivos específicos**

- Desarrollar una investigación documental que permita la formación de nueva evidencia sobre el uso de técnicas novedosas menos invasivas como herramienta para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal.
- Comparar las características de los prematuros menores de 1500g o < 32 sdg que se les administra surfactante con y sin budesonida: grado de severidad de DBP, mortalidad, días de ventilación mecánica, días de oxígeno, días de estancia hospitalaria.

## **HIPOTESIS**

La administración de surfactante adicionado con Budesonida, disminuirá el desarrollo de displasia broncopulmonar y mortalidad en paciente prematuros con SDR.

## **METODOLOGÍA**

La presente revisión sistemática se llevó a cabo mediante la consulta de diversas plataformas médicas de búsquedas especializadas de artículos científicos publicados del 2015 al 2023, en donde se encontraron publicaciones relacionada a las técnicas de aplicación de surfactante en el síndrome de dificultad respiratorio neonatal que cumplieron con los criterios de inclusión.

### *Plataformas y bases de datos consultadas*

- Pubmed: Base de datos, de acceso libre y especializada en ciencias de la salud. Se consulta empleando términos como; Respiratory Distress Syndrome, less invasive administration, budesonide.
- Cochrane: Se consultan términos específicos sobre; Respiratory Distress Syndrome, budesonide.
- Biblioteca Virtual en Salud: Base de datos cuyo fin es la organización y disseminación de información y evidencia, usando los siguientes términos; surfactant therapy, budesonida.
- SpringerLink: Plataforma integral de búsqueda en línea, Se consulta empleando términos como; Respiratory Distress Syndrome, less invasive administration, budesonide.
- Medic Latina: Colección de revistas científicas y de investigación médica de editoriales latinoamericanas y españolas, utilizando búsqueda sobre surfactante y budesonida.
- Free Medical Journals, de acceso gratuito, permitió consulta artículos de revistas científicas electrónicas, sobre síndrome de dificultad respiratoria, aplicación de surfactante con técnicas menos invasivas.
- Wiley: Plataforma que es de carácter científico, aquí se consulta empleando palabras clave como; Respiratory Distress Syndrome, less invasive administration, budesonide.

### *Estrategias de Búsqueda*

En cuanto a las fuentes documentales en inglés se emplea los boléanos (adj, and, or, not). Los referentes teóricos que fueron considerados fueron aquellos que estuvieran relacionados con la aplicación de esteroide y surfactante para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal.

### *Palabras claves empleadas en las búsquedas*

- ❖ Síndrome de dificultad respiratoria neonatal
- ❖ respiratory distress síndrome
- ❖ hyaline membrane disease
- ❖ surfactant therapy
- ❖ budesonide

- ❖ surfactant
- ❖ poractant alfa
- ❖ curosurf

*Tabla de Descriptores*

**Tabla 1.** Cuadro de descriptores

<b>PALABRA CLAVE</b>	<b>DECS</b>	<b>SINÓNIMOS</b>	<b>MESH</b>	<b>SYNONYMS</b>	<b>DEFINITION</b>
<b>1.- Técnica LISA</b>	No aplica	Aplicación de surfactante de mínima invasión	No aplica	Less invasive surfactant administration  Minimal Invasive Surfactant Therapy	Procedimiento que permite administrar el surfactante estando el paciente conectado a ventilación no invasiva.
<b>2.Budesonida</b>	<b>Budesonida / Budesonide</b>	Tarpeyo	Budesonide  Budesonide / administration & dosage  Budesonide / therapeutic use	Tarpeyo	Glucocorticoide que se emplea en el tratamiento del asma, varios trastornos de la piel y la rinitis alérgica.
		Agente Tensoactivo  Agente de Superficie Activa  Agentes Antifilicos  Agentes Tensoactivos Agentes de Superficie Activa	Surface-Active Agents	Agents, Surface-Active  Tenside	Agents that modify interfacial tension of water; usually substances that have one

<b>3.Surfactante</b>	<b>Tensoactivos</b>	<p>Compuestos antifilicos</p> <p>Compuestos Anfipáticos</p> <p>Compuestos de Superficie Activa</p> <p>Modificador de tensión superficial</p> <p>Moléculas Antifílicas</p> <p>Moléculas Anfipáticas</p>	<p>Surface-Active Agents / therapeutic use</p>	<p>Surfactants</p> <p>Surfactant</p> <p>Amphiphilic Agents</p>	<p>lipophilic and one hydrophilic group in the molecule; includes soaps, detergents, emulsifiers, dispersing and wetting agents, and several groups of antiseptics.</p>
<b>4. SDR</b>	<p>Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido, Recién Nacido</p>	<p>Síndrome de Dificultad Respiratoria del Recién Nacido.</p> <p>Síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos</p>	<p>Respiratory Distress Syndrome, Newborn</p>	<p>Respiratory Distress Syndrome, Newborn</p>	<p>Condición del recién nacido caracterizada por disnea con cianosis, anunciada por signos prodrómicos como aleteo nasal, quejido espiratorio y retracción de la escotadura supraesternal o de los espacios intercostales. Ocurren con más frecuencia en bebés prematuros, hijos de madres diabéticas y bebés nacidos por cesárea, y en ocasiones sin ninguna causa predisponente evidente.</p>

*Ecuación de búsqueda*

("respiratory distress síndrome" [Términos MeSH] AND ("budesonide" [Subtítulo MeSH] OR ("Tarpeyo" [Todos los campos] OR " Budesonide / administration & dosage" [Todos los campos]

OR " Budesonide / therapeutic use " [Todos los campos] AND ("surfactant therapy" [Todos los campos] OR "surfactant" [Todos los campos] OR "poractant alfa" [Todos los campos] OR "curosurf" [ Todos los campos] AND/OR "less invassive surfactant administration" [Todos los campos] OR " minimally invasive surfactant therapy" [Todos los campos]

### *Criterios de Elegibilidad*

#### -Inclusión:

- Artículos originales de máximo 8 años de antigüedad que incluyan en su estudio la comparación de la aplicación de surfactante más budesonida versus sin uso de budesonida.
- Artículos sobre administración de esteroides y surfactante para disminución de mortalidad y displasia broncopulmonar.
- Artículos donde se identifiquen los autores de los mismos.
- Artículos en español, inglés o portugués.
- Artículos a texto completo.
- Artículos de estudios clínicos.

#### -Exclusión:

- Artículos que no sean originales, o con más de 10 años de antigüedad o que no incluyan dentro de sus grupos de estudio pacientes con aplicación de surfactante más budesonida.
- Artículos anónimos o de páginas no científicas.
- Artículos de opinión o Editoriales
- Resúmenes de artículos.

### *Pregunta PICO*

¿La administración de surfactante adicionado con Budesonida, disminuirá la mortalidad y el desarrollo de displasia broncopulmonar en pacientes prematuros con SDR? (Ver Tabla 1)

**Tabla 2. Pregunta PICO. Fuente:** Elaboración propia

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Pacientes prematuros con SDR	Administración de surfactante adicionado con Budesonida	Sin uso de Budesonida	Disminución de displasia broncopulmonar y mortalidad

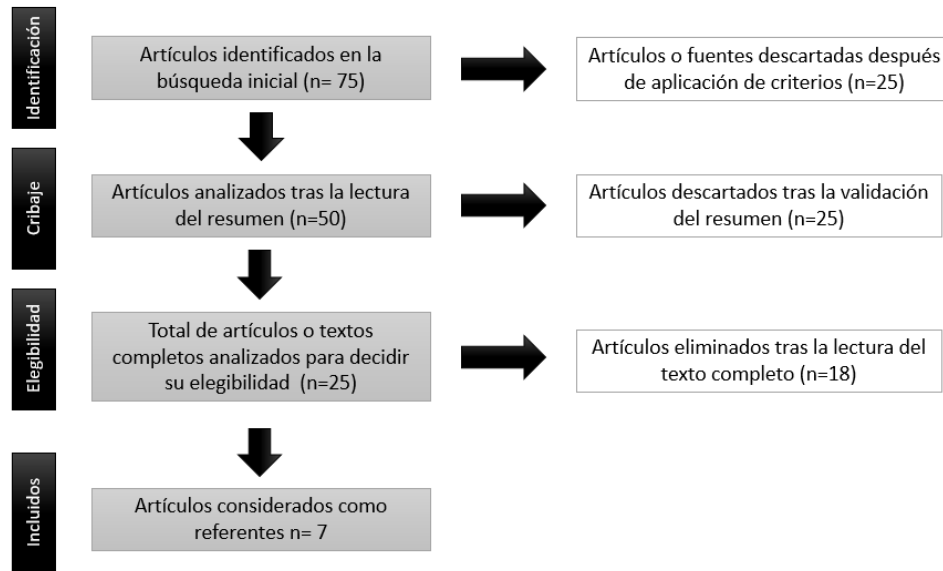
**Figura 1.** Fuentes de información y estrategias de búsqueda.

Fuente de información	Estrategias de búsqueda			Limites	Resultados	Filtros			Total	
	Seleccionados	Repetidos	Eliminados							
Metabuscadores	Pubmed	Avanzada	("surfactant" OR "poractant alfa" OR "curosurf") AND ("budesonide") AND ("respiratory distress syndrome" OR "hyaline membrane disease")	Periodicidad: 2015 a 2024	9	1.- EC, ECA, MET 2.- Recuperación 3.- Evaluación de calidad, escalas OPMER/GRADE	3	0	6	3
	BVS	Avanzada	(surfactant therapy) AND (budesonide)	Periodicidad: 2016 al 2024	64	1.- EC, ECA, MET 2.- Recuperación 3.- Evaluación de calidad, escalas OPMER/GRADE	3	3	54	3
Bases de datos multidisciplinarias.	Wiley, Pediatric Research	Bibliografía			2	1.- Evaluación de calidad, escalas OPMER/GRADE	1	0	0	1

### Diagrama de Flujo

Una vez que se han establecidos los objetivos de la investigación documental, los referentes teóricos y palabras claves, se procedió a diseñar un cuadro de búsqueda y un flujograma donde se representan los pasos empleados para realizar la revisión de las fuentes especializadas sobre el tema. (Ver figura 1 y 2)

**Figura 2.** Flujograma para la selección de artículos a incluir en la revisión



### ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se llevó a cabo una evaluación de los artículos seleccionados mediante la guía OPMER (Anexo 1), con el fin de valorar la calidad metodológica utilizada en la elaboración de los estudios, cuyos rubros fueron ponderados por los encargados de realizar la presente revisión, de acuerdo con la calificación final de cada artículo se presenta la calidad metodológica. (Ver tabla 3). La calidad de la evidencia se evaluó mediante la rúbrica JBI CAT (Anexo 2), para otorgar un nivel de evaluación en las recomendaciones obtenidas. Se presentan datos obtenidos de los estudios como autores, título, objetivo, población, metodología y pruebas estadísticas, resultados y conclusiones, para su posterior análisis y discusión de resultados.

**Tabla 3. Instrumento de valuación OPMER**

AUTOR/ES	TÍTULO	OBJETIVO	POBLACIÓN	MATERIAL/METODO	ESTADÍSTICA	RESULTADO
“Tsu F. Yeh, Chung M. Chen, et al.”	“Administración intratraqueal de budesonida/surfactante para prevenir la displasia broncopulmonar”	Comparar el efecto de la administración intratraqueal de surfactante/budesonida con la de surfactante solo sobre la incidencia de muerte o DBP.	265 RN de muy bajo peso al nacer con síndrome de dificultad respiratoria grave.	Ensayo clínico en tres centros neonatales terciarios en los Estados Unidos y Taiwán.  Asignados de forma aleatoria para recibir surfactante o surfactante y budesonida.	Para variables continuas se utilizó la media y desviación estándar. Y las variables numéricas se reportaron como porcentajes. Chi cuadrada o prueba de Fisher para variables categóricas. RR NNT	El grupo de intervención tuvo una incidencia significativamente menor de DPB o muerte 42% vs 66%, con un intervalo de confianza del 95%, RR:0.58 IC 95 (0.44-0.77), p<0.001 NNT: 4.1

<p><b>“Moschino L., Nardo D. et al”</b></p>	<p>“Surfactante intratraqueal/budesonida versus surfactante solo: comparación de dos cohortes consecutivas de recién nacidos extremadamente prematuros”</p>	<p>Comparar la eficacia del surfactante intratraqueal/budesonida con la del surfactante solo para reducir la tasa de DBP</p>	<p>68 recién nacidos con SDR Grados III-IV</p>	<p>Revisión retrospectiva de dos cohortes de recién nacidos con MBPN extremadamente prematuros.</p>	<p>Para variables continuas se utilizó la media y desviación estándar. Y las variables numéricas se reportaron como porcentajes. El análisis estadístico inferencial para variables nominales se utilizó prueba de Fisher, para variables continuas t de student o U Mann Whitney. Análisis multivariado de regresión logística</p>	<p>En RN de MBPN, extremadamente prematuros, la combinación S IT/SB para el SDR grave no disminuyó la incidencia de DBP y muerte.</p>
<p><b>“Heo M., Won G”</b></p>	<p>Administración intratraqueal de budesonida con surfactante en lactantes de muy bajo peso al nacer para prevenir la DBP.</p>	<p>Estudiar el efecto de la instilación intratraqueal temprana de budesonida con surfactante en recién nacidos prematuros con SDR grave.</p>	<p>68 RN de muy bajo peso, 34 que fueron diagnosticados como SDR grave.</p>	<p>Asignados de forma aleatoria para recibir surfactante o surfactante y budesonida. Los datos clínicos se recogieron retrospectivamente de las historias clínicas.</p>	<p>Se reporta media y desviación estándar. El análisis estadístico para variables nominales se utilizó Chi cuadrada o prueba de Fisher, para variables continuas t de student o U Mann Whitney.</p>	<p>Disminución de DBP (grupo de tratamiento: 33,3%; grupo de control: 53,3%; p = 0,269), la tasa de mortalidad (grupo de tratamiento: 6,3%; grupo de control: 22,2%; p = 0,189) y muerte (grupo de tratamiento: 37,5%; grupo de control: 61,1%; p = 0,169). No se encontraron diferencias estadísticas.</p>
<p><b>“Kothe BT., Sadiq F., et al”</b></p>	<p>Surfactante y budesonida para el síndrome de dificultad respiratoria: un estudio observacional</p>	<p>Disminuir la tasa moderadamente alta de DBP y confirmar la seguridad de la combinación de Budesonida y surfactante.</p>	<p>294 bebés en la cohorte histórica de surfactante y 173 bebés en la cohorte de surfactante con budesonida</p>	<p>Recopilación y análisis de datos retrospectivos de los bebés después del alta, tanto del grupo de surfactante solo como de budesonida combinada con surfactante.</p>	<p>El análisis estadístico para variables nominales se utilizó Chi cuadrada o prueba de Fisher, para variables continuas t de student o U Mann Whitney. Y análisis multivariado de regresión logística.</p>	<p>La DBP grave o la muerte fueron menores en la cohorte de budesonida en comparación con la cohorte de surfactante (OR 0,54; 0,31–0,94; p = 0,03), y una menor necesidad de ventilación, sin cambiar la incidencia general de DBP.</p>
<p><b>Gharehbaghi MM., Ganji S., Mahallei M.</b></p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado de administración intratraqueal de una combinación de surfactante y budesonida en comparación con surfactante para la prevención de la displasia</p>	<p>Evaluar la eficacia de la administración intratraqueal de budesonida en combinación con surfactante para prevenir la DBP en recién nacidos prematuros.</p>	<p>128 lactantes prematuros con &lt;30 semanas de edad gestacional y con un peso &lt; 1500 g al nacer.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado. Fueron asignados aleatoriamente a dos grupos; grupo surfactante (n = 64) y grupo surfactante + budesonida (n = 64)</p>	<p>Los datos cuantitativos se presentaron como media ± desviación estándar y los datos cualitativos como frecuencia y porcentaje. Los datos categóricos se</p>	<p>El uso de budesonida además de surfactante para la terapia de rescate del SDR en bebés prematuros disminuye significativamente</p>



	broncopulmonar				analizaron con Chi cuadrada o prueba de Fisher. Las variables cuantitativas normalmente distribuidas se compararon mediante la prueba t de Student. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.	la incidencia de DBP (37.5% vs 59.4%, $p < 0.04$ ), estancia hospitalaria (20 vs 30 días) $p = 0.05$ y soporte respiratorio $p < 0.05$ .
<b>Ke H., Li Zh., Yu P.,</b>	Eficacia de diferentes preparados de budesonida combinados con surfactante pulmonar en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal: un análisis comparativo.	Estudiar la eficacia de diferentes preparaciones de budesonida combinada con surfactante pulmonar (PS) para mejorar los niveles de gases en sangre y prevenir la displasia broncopulmonar (DBP) en bebés prematuros con síndrome de dificultad respiratoria neonatal (NRDS).	184 bebés prematuros que desarrollaron SDR.	Se administró aleatoriamente PS + inhalación continua de aerosol de budesonida, PS + solución de budesonida, PS + inhalación única de aerosol de budesonida y PS solo.	Los datos de medición se expresan como media $\pm$ desviación estándar ( $x \pm s$ ), el análisis de varianza se usa para comparaciones entre múltiples grupos y la prueba de Student-Newman-Keuls (SNK) se usa para comparaciones por pares entre grupos.	La ventilación mecánica, dosis repetidas de surfactante e incidencia de DBP, fue menor en el orden siguiente: grupo de aerosol continuo, líquido grupo y grupo de aerosol único grupo, grupo PS de un solo uso.
<b>Pang J., Chen MY., et al.</b>	Eficacia clínica del surfactante pulmonar combinado con budesonida para prevenir la displasia broncopulmonar en recién nacidos de muy bajo peso al nacer	Explorar la eficacia clínica de la instilación intratraqueal de PS combinada con budesonida para prevenir la DBP en recién nacidos de muy bajo peso al nacer.	Treinta bebés de MBPN con edad gestacional $< 32$ semanas que desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria neonatal (NRDS) (grado III-IV)	Asignados aleatoriamente a un grupo de PS + budesonida y a un grupo de PS sola. Se compararon los cambios en los índices de gases en sangre arterial, el índice de oxigenación (IO), la duración de la ventilación mecánica, la duración de la suplementación con oxígeno, la incidencia de DBP, la tasa de mortalidad a las 36 semanas de edad gestacional corregida	Los datos de medición se expresaron como media $\pm$ desviación estándar ( $x \pm s$ ), los datos de recuento se expresaron como tasa (%), y las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba t de Student prueba exacta de Fisher.	En comparación con el grupo de PS sola, el grupo de PS + budesonida tuvo una menor incidencia de DBP (7% vs 40%, $P < 0.05$ ), una duración más corta de la ventilación mecánica y la suplementación con oxígeno

**Tabla 4. Resultados de las evaluaciones OPMER y JBI**

Resultados de los puntajes de las evaluaciones		
Estudio	OPMER	JBI
Tsu F. Yeh, Chung M. Chen, et al, <sup>31</sup> 2015	19	7
Moschino L., Nardo D. et al <sup>32</sup> , 2021	17	7
Heo M., Won G <sup>33</sup> , 2020	16	8
Kothe BT., Sadiq F., et al <sup>34</sup> , 2019	18	8

Gharehbaghi MM., Ganji S., Mahallei M. <sup>35</sup> , 2021	19	7
Ke H., Li Zh., Yu P <sup>36</sup> , 2016	17	7
Pang J., Chen MY., et al <sup>37</sup> , 2017	18	8

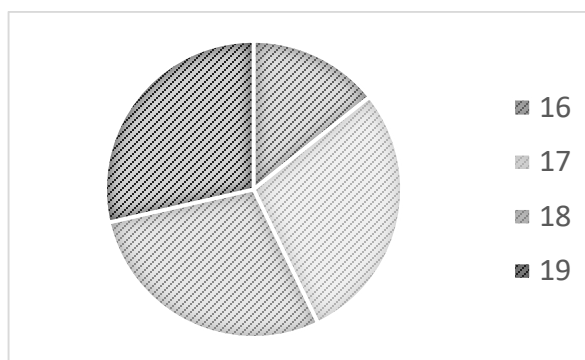
## RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Se obtuvieron un total de 75 estudios, de los cuales 3 fueron duplicados restando un total de 72 estudios para tamizaje. De los 72 estudios se eliminaron 25, al no contar con los criterios de inclusión necesarios para su revisión. Posteriormente tras la lectura y validación del resumen, se eligieron 25 estudios, los cuales fueron sometidos a una segunda evaluación a texto completo, excluyendo 18 estudios al no presentar los objetivos de la revisión. Finalmente se seleccionaron 7 estudios los cuales fueron representativos para el desarrollo de la presente revisión. (Ver figura 2).

Los artículos seleccionados fueron evaluados mediante las escalas de OPMER para calidad metodológica y JBI para calidad de la evidencia. La herramienta OPMER permitió evaluar la relación entre el método y los resultados obtenido en los artículos seleccionados y describir de forma detallada la información para la posterior elaboración de las conclusiones. Dentro del análisis se encontró que la mayoría de los artículos contaba con un alto nivel de calidad metodológica, con un promedio entre los artículos fue de 17 puntos (Ver figura 3), lo que indica una calidad metodológica alta sobre la combinación de esteroides y surfactante en este tipo de pacientes, contando con una adecuada aleatorización, sin embargo en algunos, el tamaño de muestra relativamente pequeño no permitió una puntuación mayor.

Respecto a la calidad de la evidencia obtenida mediante la rúbrica JBI, mostró una adecuada calidad de la evidencia, obteniendo puntajes en su mayoría de 7 puntos (Ver tabla 4). Por lo que se demuestra que, como resultado de la evaluación de los artículos seleccionados a través de los métodos JBI y OPMER se puede garantizar la alta calidad de las evidencias presentadas, brindando fiabilidad en las conclusiones y recomendaciones producto de la presente revisión.

**Figura 3. Gráfica de puntajes OPMER de los estudios incluidos**



Los pacientes incluidos en estos artículos, son recién nacidos prematuros diagnosticados con SDR después del nacimiento. De los 7 artículos que cumplieron los criterios, incluyeron 1037 casos en total. El grupo de intervención (uso de surfactante y budesonida) incluyó 571 casos versus el grupo de control. En el grupo de intervención fueron tratados con surfactante traqueal y budesonida de forma traqueal en su mayoría, sin embargo se incluyó un artículo en el que se colocó el esteroide de forma de aerosol continuo, aerosol en dosis única y de forma líquida. Las características demográficas de los pacientes incluidos en los artículos se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5. Características demográficas de los pacientes incluidos en los estudios seleccionados.**

AUTOR/ES	I/C (n)	SEMANAS DE GESTACIÓN		PESO AL NACER (g)		INTERVENCIÓN	
		Grupo intervención	Grupo control	Grupo intervención	Grupo control	Uso y dosificación grupo ensayo	Uso y dosificación grupo control
Tsu F. Yeh, Chung M. Chen, et al."	131/134	26,5 (2,2)	26,8 (2,2)	882 (249)	935 (283)	Surfactante (100 mg/kg) y budesonida (0,25 mg/kg)	Surfactante solo (100 mg/kg)
Moschino L., Nardo D. et al	34/34	26 (24-27)	25 (25-27)	787 (187)	681 (140)	Surfactante intratraqueal de 200 mg/kg, seguida, si era necesario, de dosis posteriores de 100 mg/kg, cada dosis combinada con budesonida 0,25 mg/kg.	Surfactante intratraqueal de 200 mg/kg, seguida, si era necesario, de dosis posteriores de 100 mg/kg

<b>Heo M., Won G</b>	16/18	28 ± 1	28 ± 2	1055 ± 247	1032 ± 255	0,25 mg/kg de budesonida (suspensión nebulizada) y 105 mg/kg de calfactante	105 mg/kg de calfactante.
<b>“Kothe BT., Sadiq F., et al”</b>	173/294	26,7 ± 2,1	26,7 ± 2,1	863 ± 214	846 ± 205	Budesonida 0,25 mg/kg con surfactante beractant 100 mg/kg	Surfactante beractant 100 mg/kg
<b>Gharehbaghi MM., Ganji S., Mahallei M.</b>	64/64	28,2 ± 1,7	28,4 ± 1,5	1055,0 ± 192.0	1089,0 ± 1680	Instilación intratraqueal de una suspensión mixta de budesonida 0,25 mg/kg y Curosurf 200 mg/kg/dosis.	Curosurf intratraqueal 200 mg/kg/dosis.
<b>Pang J., Chen MY., et al.</b>	15/15	29,5±1,8	30,0±1,7	1.260±240	1.360±370	PS (fosfolípido de bovino 70 mg/kg) con budesonida (0,25 mg/kg), por vía traqueal	PS (fosfolípido de bovino 70 mg/kg) por vía traqueal
<b>Ke H., Li Zh., Yu P.,</b>	46/46/46/46	≤32	≤32	Líquido <1 000 g: 12(26) 1 000~1 499 g: 34(74) Aerosol DU <1 000 g: 17(37) 1 000~1 499 g: 29(63) Aerosol continuo <1 000 g: 15(33) 1 000~1 499 g: 31(67)	<1 000 g: 16(35) 1 000~1 499 g: 30(65)	Grupo de aerosol continuo: Aerosol de budesonida (0,25 mg/kg, 200 µg por pulverización) Grupo líquido: Surfactante (Gursu, 200 mg/kg) y budesonida líquida (0,25 mg/kg) Grupo de aerosol de inyección única: Budesonida (0,25 mg/kg, 200 µg por pulverización)	Surfactante (Gursu, 200 mg/kg) en la tráquea.

I/C: Intervención/ Control

En el estudio de Yeh et al. Se observó una reducción leve de displasia broncopulmonar, mientras que Gharehbaghi y colaboradores encontraron un menor porcentaje de DBP (59.4 % vs 37,5%, p = 0,004). En el estudio de Heo et al. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el

grupo control y el grupo de intervención. El resto de los porcentajes de los artículos revisados se pueden apreciar en la tabla 6.

**Tabla 6. Incidencia de displasia broncopulmonar en los estudios revisados de S vs SB.**

	Grupo de intervención	Grupo control	
<b>Estudio</b>			
Tsu F. Yeh, Chung M. Chen, et al	38/131 (29%)	67/134 (50%)	0.41
Moschino L., Nardo D. et al	11 (61,1%)	10 (55,5%)	0,07
Heo M., Won G	5 (33.3%)	8 (53.3%)	0.269
Kothe BT., Sadiq F., et al	120/173 (69%)	208/294 (71%)	0,75
Gharehbaghi MM., Ganji S., Mahallei M.	24 (37,5%)	38 (59,4%)	0.040
Pang J., Chen MY., et al.	1/15 (6.6%)	6/15 (40%)	0.11
Ke H., Li Zh., Yu P.,	2/46 (4.3%)	9/46 (19.5%)	0.22

Entre los estudios incluidos, cinco estudios informaron la duración de la ventilación mecánica invasiva, los cuales se pueden observar en la Tabla 7.

**Tabla 7. Tiempo de ventilación mecánica en días en los estudios revisados de S vs SB.**

	Grupo de intervención	Grupo control
<b>Estudio</b>		
Tsu F. Yeh, Chung M. Chen, et al	8 (4–62)	16 (9–58)
Moschino L., Nardo D. et al	25 (23)	17 (15)
Heo M., Won G	14.7 ± 15.7	19.0 ± 25.2
Kothe BT., Sadiq F., et al	34% (57/166)	48% (135/280)

Gharehbaghi MM., Ganji S., Mahallei M.	24 (37.5)	28 (43.8)
--	-----------	-----------

Se identificó en tres de los estudios la duración de la estancia hospitalaria, mostrando que el surfactante pulmonar combinado con budesonida podría reducir significativamente la duración de la estancia hospitalaria, como se puede observar en la tabla 8.

**Tabla 8. Tiempo de estancia hospitalaria (en días) en los estudios revisados de S vs SB.**

	Grupo de intervención	Grupo control
<b>Estudio</b>		
Heo M., Won G	73.2 ± 19.5	91.9 ± 20.3
Kothe BT., Sadiq F., et al	89 (66,5-113) días	94 (75-118) días
Gharehbaghi MM., Ganji S., Mahallei M.	23,3 ± 18,1	29,7 ± 19,2

Finalmente seis estudios informaron que el surfactante pulmonar combinado con budesonida podría reducir la tasa de mortalidad, sin embargo en algunos estudios no hubo diferencias significativas. (Ver tabla 9)

**Tabla 9. Mortalidad de los pacientes incluidos en los estudios revisados de S vs SB.**

	Grupo de intervención	Grupo control	p
<b>Estudio</b>			
Tsu F. Yeh, Chung M. Chen, et al	17/131 (13%)	22/134 (16%)	0,54
Moschino L., Nardo D. et al	11 (61,1%)	10 (55,5%)	0,07
Heo M., Won G	1 (6.3)	4 (22.2)	0.189
Kothe BT., Sadiq F., et al	8,7% (15/173)	10,5% (31/294)	0,53
Gharehbaghi MM., Ganji S., Mahallei M.	6 (9,4)	9 (14,1)	0.290

## DISCUSIÓN

En la actualidad cada vez podemos observar un mayor porcentaje de sobrevida en recién nacidos extremadamente prematuros, de los cuales, gran parte requerirá ventilación mecánica y administración de surfactante y a largo plazo, muchos de ellos desarrollarán displasia broncopulmonar, cuyo origen sabemos actualmente se debe a causas multifactoriales, sin embargo una parte clave en su fisiopatología es la presencia de inflamación pulmonar y el estrés oxidativo que resultan de acontecimientos intrauterinos, así como la hipoxia postnatal, la hiperoxia, el trauma ventilatorio y/o infección susceptibles en los pulmones inmaduros<sup>38,39</sup> y se ha demostrado que la aplicación de fármacos antiinflamatorios pudiera reducir la tasa de DBP.

De forma reciente se ha estudiado la aplicación de esteroides de forma local a través de la absorción por la mucosa, puede reducir la liberación de mediadores inflamatorios y citosinas y reducir la lesión pulmonar.<sup>40,41</sup> Específicamente, la budesonida es un corticosteroide no halogenado con gran afinidad por el receptor de glucocorticoides que tiene efectos antiinflamatorios generalizados en varios tipos de células, como macrófagos neutrófilos, mastocitos y linfocitos<sup>42</sup>.

La administración pulmonar de budesonida también tiene efectos madurativos en animales prematuros, aumentando la expresión de los genes que codifican las proteínas surfactantes (surfactant (SP) y el canal de sodio epitelial (ENaC)<sup>43,44</sup>. Estos avances permitieron el desarrollo de estudios como el de Yeh et al.<sup>29</sup> en donde se utilizó la administración de budesonida de forma combinada con surfactante (Beractant, Survanta®, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE.UU.) de forma de bolo intratraqueal.

Esta estrategia de administración permitió una elevada biodisponibilidad pulmonar inicial de budesonida aprovechando las buenas propiedades de dispersión del surfactante.<sup>45</sup> Obteniendo una incidencia menor de DBP o muerte que los bebés tratados sólo con surfactante. De ahí el interés por el desarrollo de la pregunta de investigación, llevando a cabo el análisis de estudios que incluían recién nacidos prematuros y con MBPN con diagnóstico de SDR, en todos ellos, se comparó el uso de budesonida con surfactante versus surfactante solo, buscando de forma objetiva

la identificación de un posible efecto antiinflamatorio de la budesonida, traducido clínicamente en menor incidencia de DBP, días de estancia hospitalaria y ventilación y finalmente mortalidad.

En 6 de los 7 estudios incluidos en este artículo, la budesonida era administrada de forma intratraqueal y solo uno de ellos comparaba la administración del esteroide administrado vía inhalación de forma continua y de forma intermitente. Sin embargo, actualmente sabemos que la instilación traqueal seguido de ventilación mecánica, no es el mejor método para la prevención de daño pulmonar, puesto que el pulmón inmaduro será sometido a diversos daños de la estructura del tejido pulmonar <sup>46</sup>, existiendo evidencia en la actualidad para recomendar métodos como LISA/MIST como técnica ideal para ayudar a disminuir el daño pulmonar, sin embargo durante la presente revisión, se encontraron más artículos en los que los pacientes fueron sometidos a ventilación mecánica o técnica INSURE, por lo que consideramos es un ventana de oportunidad para el desarrollo de nueva evidencia para valorar la aplicación de surfactante y budesonida con técnicas menos invasivas.

A pesar de eso, los resultados de los 7 artículos incluidos en la presente revisión, mostraron que la duración de la ventilación mecánica y la hospitalización de los niños en el grupo experimental se acortaron y se redujo la incidencia de DBP. Esto es consistente con el metanálisis que Yi y colaboradores <sup>46</sup>, realizaron en 2022, en donde encontraron que el surfactante pulmonar combinado con el tratamiento con budesonida podría reducir significativamente la incidencia de BPD, y hubo significancia estadística en la incidencia de BPD entre el grupo experimental y el grupo de control con un OR = 0,52 y un IC del 95%. Se considera que la incidencia de DBP en países en desarrollo se encuentra entre el 15% a 65% y se incrementa conforme disminuye la edad gestacional, pudiendo alcanzar hasta el 93.8% en menores de 24 SDG.<sup>30</sup>

Sin embargo en nuestra revisión, es importante destacar que existen factores que pudieran afectar la validación de algunos estudios, por ejemplo, el de Kothe et al <sup>34</sup>, el surfactante pulmonar utilizado fue Survanta® (beractant) en lugar de poractant-alfa. Esto es importante porque Singh y colaboradores encontraron que un surfactante de origen bovino puede estar asociado con peores resultados (DBP o muerte y duración de la ventilación mecánica) en comparación con el surfactante de origen porcino (poractant alfa – Curosurf ® <sup>47</sup>). Sin embargo, sabemos que los efectos no se pueden atribuir completamente al tipo de surfactante, ya que existen otros factores,



como las características clínicas del paciente y factores asociados que pueden interferir con los resultados.

Además 6 de los 7 estudios seleccionados, reportaron una disminución en la mortalidad de los pacientes que recibieron la combinación de surfactante más budesonida en comparación con surfactante solo, estos resultados son comparables con los encontrados por Tang y cols,<sup>48</sup> en un metanálisis del 2021, en donde reportan un RR = 0,64 con un IC del 95%: con  $p = 0,016$ , mientras que Yi<sup>46</sup>, reportó que el surfactante pulmonar combinado con budesonida podría reducir la tasa de mortalidad pero no hubo diferencias significativas con un OR = 0,64 y un IC del 95 %, con  $P = 0,13$ . En nuestro medio, un estudio realizado por Roque y colaboradores<sup>30</sup> en donde de igual forma se evaluó la eficacia de la adición de budesonida a Poractant alfa para prevenir DBP, reportaron que la incidencia global de DBP en estos pacientes fue de 46 (75.4%) pacientes, en el grupo control se presentaron 22 casos (70.9%) y en el grupo de intervención 24 (80%) con un RR 1.09 (IC 0.81 – 1.46,  $p=0.41$ ), se encontraron diferencias no estadísticamente significativas en el egreso sin DBP, 0 (0%) vs 3 (10%),  $p=0.11$ ; y en la mortalidad, 9 (29.1%) vs 3 (10%), RR 0.34 (IC 0.10 – 1.15,  $p=0.06$ ), respectivamente.

Se considera, que un punto importante a desarrollar durante la revisión sería la incidencia de complicaciones relacionadas como retinopatía del prematuro (ROP), enterocolitis necrotizante (ECN), conducto arterioso persistente (PDA) y septicemia, entre el grupo experimental y el grupo control, sin embargo estos resultados no son mencionados en todos los artículos revisados, sin embargo, por lo reportado por Yi, et al<sup>46</sup>, concluimos que el surfactante pulmonar combinado con budesonida no aumenta el riesgo de complicaciones asociadas.

Esto nos lleva a reconsiderar, como mencionamos al principio, que la patogenia de esta enfermedad es multifactorial no solo en nuestro medio, sino que también las características propias de nuestra población influyen en el desarrollo de la enfermedad, por lo que las medidas de prevención efectivas en un lugar pueden no ser aplicables en otros sitios.

## **LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACION**

A pesar de la aplicación de criterios de selección, se encontró que en algunos estudios recopilados presentan cierto grado de heterogeneidad entre las características de la población de cada una de

las muestras recolectadas y otros tienen una muestra muy pequeña, lo que confiere cierto sesgo al momento de evaluar los estudios. Por lo que, pese a tener grados aceptables de calidad metodológica y de evidencia, podrían servir como base para el diseño de estudios futuros con adecuado tamaño de muestra y con metodología más reproducible.

Otra de las limitaciones que encontramos fue la poca evidencia en la literatura de la aplicación de surfactante en combinación con budesonida por técnicas menos invasivas, métodos que han demostrado la disminución de daño pulmonar en estos pacientes, por lo que se optó por artículos que utilizaron métodos como INSURE o ventilación invasiva, por lo que consideramos, es una ventana de oportunidad para el desarrollo de nuevas investigaciones.

## **CONCLUSIONES**

- La administración de budesonida asociada con surfactante en pacientes con SDR, parece estar asociada a una menor incidencia de DPB, una menor duración de la ventilación mecánica, días de estancia hospitalaria y mortalidad.
- Es necesario la formación de nuevos estudios que permitan la administración por técnicas mínimamente invasiva (LISA, MIST) de la combinación de esteroide y surfactante, que mantengan una adecuada metodología y con un tamaño de muestra suficiente para realizar la recomendación basada en evidencia científica.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21(2):68–73.
2. March of Dimes, PMNCH, Save the Children W. Born too soon. The Global Action Report on Preterm Birth. CP Howson, MV Kinney, JE Lawn Eds World Heal Organ Publ Geneva. 2012;(5):1–126.

3. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):74–9.
4. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med.* 1993; 328: 861–8.
5. Soll R. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 1998; 3: CD001149
4. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Neonatal- Perinatal Medicine. 10th edition Diseases of the Fetus and Infant.* 2015.
6. Fehlmann E, Tapia JL, Fernández R, Bancalari A, Fabres J, D’Apremont I, et al. Impacto del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento: estudio multicéntrico sudamericano TT - Impact of respiratory distress syndrome in very low birth weight infants: a multicenter South-American study. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(5):393–400.
7. Servicio de Neonatología. Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto.” Concentrado de Información Estadística Neonatal (CIEN). 2017.
8. Shim GH Update of minimally invasive surfactant therapy. *Korean J Pediatr* 2017, 60;273.
9. Attar MA. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol* 2002; 7: 353–60.
10. Kribbs A. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants. *Pediatr Anesthes* 2007; 17: 364–9
11. Iliodromiti Z, Zygouris D, Sifakis S, Pappa KI, Tsikouras P, Salakos N, Daniilidis A, Siristatidis C, Vrachnis N. Acute lung injury in preterm fetuses and neonates: mechanisms and molecular pathways. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013 Nov;26(17):1696-704.
12. D. Sweet, V. Carnielli, G. Greisen, M. Hallman, E. Ozek, R. Plavka, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants —2013 Update. *Neonatology.*, 103 (2013).
13. Göpel W, Kribs A, Härtel C, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr.* 2015 Mar;104(3):241-6.
14. Dargaville PA, Aiyappan A, Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98: F122–F126.
15. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics.* 2012;129(6):1019-1026.

16. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates. *JAMA*. 2015;314(10):1039-1051.
17. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP) Investigators. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA*. 2003;289(9):1124-1129.
18. Doyle LW, Anderson PJ. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(6):391-395
19. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7): 1723-1729.
20. Bancalari M. Estrategias de Prevención y Tratamiento en Displasia Broncopulmonar. *Rev. niño. pediatra*. 2023. 80(4): 309-322.
21. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau P-H, Carnielli V, et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* .2015;373(16):1497–506.
22. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet*. 1980;1(8159):55–59
23. Ferrara TB, Hoekstra RE, Johnson P, Vernier RL. Localization of surfactant in neonatal lung after exogenous administration. *J Pediatr*. 1987;111(3):463–466
24. Adamson AW. Introduction Marangoni convection. In: Adamson AW. *Physical Chemistry of Surfaces*. New York, NY: John Wiley and Sons; 1982:110
25. Fajardo C, Levin D, Garcia M, Adrams D, Adamson I. Surfactant versus saline as a vehicle for corticosteroid delivery to the lungs of ventilated rabbits. *Pediatr Res*. 1998;43(4 pt 1):542–547
26. Kharasch VS, Sweeney TD, Fredberg J, et al. Pulmonary surfactant as a vehicle for intratracheal delivery of technetium sulfur colloid and pentamidine in hamster lungs. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(4):909–913
27. Brattsand R, Thalen A, Roempke K, Kallstron L, Gruvstad E. Development of new glucocorticosteroids with a very high ratio between topical and systemic activities. *Eur J Respir Dis*. 1988;2(Suppl):122:62073

28. Hvizdos KM, Jarvis B. Budesonide inhalation suspension: a review of its use in infants, children and adults with inflammatory respiratory disorders. *Drugs*. 2000; 60(5):1141–1178
29. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, Wu TS, Su BH, Li TC, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics* 2008;121(5):e1310-8.
30. Roque-Sánchez R. Efficacy of Adding Budesonide to Poractant Alfa to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. Tesis para obtener el grado de maestría en ciencias en investigación clínica, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, 2019.
31. Yeh, T. F., Chen, C. M., Wu, S. Y., Husan, Z., Li, T. C., Hsieh, W. S., Tsai, C. H., & Lin, H. C. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J of respiratory and critical care medicine*. 2016. 193(1), 86–95.
32. Moschino, L., Nardo, D., Bonadies, L., Stocchero, M., Res, G., Priante, E., Salvadori, S., & Baraldi, E. Intra-tracheal surfactant/budesonide versus surfactant alone: Comparison of two consecutive cohorts of extremely preterm infants. *Pediatric pulmonology*, 2021, 56(7), 2114–2124.
33. Heo, M., Jeon GA. Intratracheal administration of budesonide with surfactant in very low birth weight infants to prevent bronchopulmonary displasia. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2020; 62: 551-559
34. Kothe, TB, Sadiq, FH, Burleyson, N. et al. Surfactante y budesonida para el síndrome de dificultad respiratoria: un estudio observacional. *Pediatr Res* 87 , 2020: 940–945
35. Gharehbaghi, M. M., Ganji, S., & Mahallei, M. A Randomized Clinical Trial of Intratracheal Administration of Surfactant and Budesonide Combination in Comparison to Surfactant for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *Oman medical journal*, 2021. 36(4), e289.
36. Ke H, Li ZK, Yu XP, et al. Efficacy of different preparations of budesonide combined with pulmonary surfactant in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome: a comparative analysis. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics* 2016;18:400-4.
37. Pan, J., Chen, M. W., Ni, W. Q., Fang, T., Zhang, H., Chen, Y., & Pan, J. H. Zhongguo dang dai er ke za zhi. *Chinese journal of contemporary pediatrics*, 2017,19(2), 137–141.
38. Jobe, A. H. & Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001. 163, 1723–1729.
39. Morrow, L. A. et al. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017. 196, 364–374.

40. Tang M, Tian Y, et al. TNF-alpha mediated increase of HIF-1 alpha inhibits VASP expression, which reduces alveolar-capillary barrier function during acute lung injury (ALI). *PLoS One* 2014; 9: e102967.
41. Narita K, Kuwabara Y, Fujii Y. Lung injury after intestinal ischemia-reperfusion may be avoided by the reduced absorption of locally produced cytokines. *Surg Today* 2004; 34: 937-942.
42. Donnelly, R.; Seale, J.P. Clinical pharmacokinetics of inhaled budesonide. *Clin. Pharmacokinet.* 2001, 40, 427–440.
43. Li, L.; Yang, C.; Feng, X.; Du, Y.; Zhang, Z.; Zhang, Y. Effects of intratracheal budesonide during early postnatal life on lung maturity of premature fetal rabbits. *Pediatr. Pulmonol.* 2018, 53, 28–35.
44. Brett Kothe, T.; Kemp, M.W.; Schmidt, A.; Royse, E.; Salomone, F.; Clarke, M.W.; Musk, G.C.; Jobe, A.H.; Hillman, N.H. Surfactant plus budesonide decreases lung and systemic inflammation in mechanically ventilated preterm sheep. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019, 316, L888–L893.
45. Zecchi R., Francheschi P., Tigli L., et al. Surfactant-Assisted Distal Pulmonary Distribution of Budesonide Revealed by Mass Spectrometry Imaging. *Pharmaceutics* 2021, 13, 868.
46. Yi, Z., Tan, Y., Liu, Y., Jiang, L., Luo, L., Wang, L., Lei, W., Tan, J., & Yan, R. A systematic review and meta-analysis of pulmonary surfactant combined with budesonide in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Translational pediatrics*, 2022. 11(4), 526–536.
47. Singh N., Halliday HL., Stevens TP., et al. Comparación de surfactantes de origen animal para la prevención y el tratamiento Del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015.
48. Tang W., Chen S., Shi D., et al. Effectiveness and safety of early combined utilization of budesonide and surfactant by airway for bronchopulmonary dysplasia prevention in premature infants with RDS: A meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*. 2022;57:455–469.

## ANEXO 1. Guía metodológica para el análisis de la literatura médica OPMER



### I

#### Aim

Maximum score: 4 points

Component	Description	Score
Disease/Patients/Phenomena to study	Does the aim adequately describes the patients, their pathology and the clinical condition under study?	
Output variable and its measure	Is the outcome variable adequately described and how it will be measured?	
Action of the aim	Does the verb in the aim allows us to identify the type of methodological design use?	

### II

#### Population

Maximum score: 4 points

Component	Description	Score
Obtaining the population to study	Is there an explanation and is it justified the obtention of the sample in relation to the universe of study?	
Selection criteria	Are the criteria for inclusion, non-inclusion and, if applicable, removal of the sample adequately described?	
Calculus of the sample	If necessary, are the parameters and formula adequately described to calculate the number of patients or repetitions required?	

### III

#### Methodology

Maximum score: 4 points

Component	Description	Score
Variables and its measurement scale	Are the variables, and how to measure them adequately described?	
Quality of the measurement of the variables	Is the inter- and intra-observer repeatability assessments adequately described for the different variables (Kappa, intraclass correlation coefficients and Bland and Altman limits)?	
Bias control	Are the randomization, regression, or adjustment methods of variables used adequately described?	

### IV

#### Statistics

Maximum score: 4 points

Component	Description	Score
Normality of the data	Is the normality analysis adequately described or, if applicable, the use of non-parametric analysis?	
Concordance of statistical methods with the aim	Is there coherence between the aim (design) and the statistical tests used?	
Model approach to confounding control	If confounder control is required, are the regression models used and their usefulness to control the confusion of covariates to answer the objective are adequately described?	

### V

#### Outcomes

Maximum score: 4 points

Component	Description	Score
Estimator and measurement of precision	Is the difference between the groups in comparison adequately described and are the confidence intervals included?	
Graphic representation of the results	Do the graphics and charts included allow you to easily interpret the characteristics and differences found? Are confidence limits included?	
Results matching the aim	Does the description of the outcomes consistently resolve the questions and the aim raised in the study?	

For the proper filling of this guideline, it is recommended to consult the Operating Handbook of the OPMER guide.

TOTAL SCORE:

## ANEXO 2. HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN CRÍTICA JBI

### JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were cases and controls matched appropriately?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info