



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA



HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

*“Eficacia de surfactante /budesonide intratraqueal en la incidencia de
Displasia Broncopulmonar en recién nacidos prematuros menores de 32
SDG”*

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
NEONATOLOGIA

Presenta:

Nombre: Ixchel Aguirre Vidal

Residente Neonatología

Asesor de Tesis:

Dr. Ary Pérez Jaramillo

Pediatra Neonatólogo

Asesor Metodológico:

Dra. Lorena Padilla Martínez

Maestra en Ciencias Médicas e Investigación

Febrero 2022



SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA

HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA

JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer Puebla, bajo la dirección del Dr. Ary Pérez Jaramillo y de la Dra. Lorena Padilla Martínez con el título: "Eficacia de surfactante /budesonida intratraqueal en la incidencia de Displasia Broncopulmonar en recién nacidos prematuros menores de 32 SDG", estudio clínico aleatorizado, en el periodo comprendido entre noviembre 2020 a agosto 2021 de la Dra. Ixchel Aguirre Vidal, hacemos constar que se ha revisado el contenido científico y al estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión.

Dr. Ary Pérez Jaramillo

Asesor Experto

Médico Neonatólogo Pediatra

Dra. Lorena Padilla Martínez

Asesor Metodológico

Médico Pediatra

Bióloga. Martha de Lourdes

Hurtado Hernández

Coordinadora de Investigación

Dr.

Jefe de enseñanza e Investigación

AGRADECIMIENTOS

- *A mis padres por su apoyo incondicional en este camino. Los amo siempre.*
- *A mi hermana que me acompaña en las buenas y malas decisiones que tomo, gracias por estar conmigo.*
- *A mis asesores la Dra. Padilla y el Dr. Ary por la dedicación, paciencia y enseñanzas que me dieron durante estos años.*
- *A mis adscritos, enfermeras, y el hospital, que se convirtió en mi segunda casa y familia durante estos 2 años, gracias por sus enseñanzas, amistad y consejos que me ayudaron a crecer como Médico y persona.*

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	3
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	6
RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES GENERALES	9
DEFINICIÓN Y GRADOS DE SEVERIDAD	10
FACTORES DE RIESGO.....	10
TRATAMIENTO.....	12
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	15
JUSTIFICACIÓN:.....	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
HIPÓTESIS.....	21
OBJETIVOS.....	21
GENERAL.....	21
ESPECÍFICOS.....	21
METODOLOGIA.....	22
RESULTADOS:	25
TABLA 1. GRUPO DE ESTUDIO	26
TABLA. 2 VARIABLES DEMOGRÁFICAS EN AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO	27
TABLA 3. TÉCNICA DE APLICACIÓN DE SURFACTANTE.....	28
TABLA 4. ESTADO NUTRICIONAL POR GRUPO DE ESTUDIO	29
INCIDENCIA Y GRADOS DE DBP EN PACIENTES TRATADOS CON SURFACTANTE Y BUDESONIDA.....	30
TABLA 5. GRADOS DE SEVERIDAD DE DBP POR GRUPOS DE ESTUDIO	31
EVOLUCIÓN VENTILATORIA.....	31
TABLA 6. ANÁLISIS DE VARIABLES NUMÉRICAS ENTRE GRUPOS	32
CORRELACIONES:.....	33
TABLA 7. RELACIÓN DE DBP Y EDAD GESTACIONAL	33
TABLA 8. SEVERIDAD DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL.....	34
TABLA 9. RELACIÓN DE DBP SEGÚN PESO AL NACIMIENTO.....	34

TABLA 10. DESARROLLO DE DBP Y USO DE CAFEÍNA	35
TABLA 11. DESARROLLO DE DBP SEGÚN TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN DEL SURFACTANTE	36
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	42

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

SDR:	Síndrome de dificultad respiratoria
DBP:	Displasia broncopulmonar
IOT:	intratraqueal
LISA:	Less invasive surfactant Application
INSURE:	INTubation, Surfactant y Extubation
SDG:	Semanas de gestación
RNPT:	Recién nacido pretérmino
RPM:	Ruptura prematura de membranas
PCA:	Persistencia del conducto arterioso
NEC:	Enterocolitis necrosante
FIO ₂ :	Fracción inspirada de oxígeno
PO ₂	Presión parcial de oxígeno
PCO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono
SAT O ₂	Saturación de oxígeno
DEFB	Déficit de base
HPLC	Cromatografía líquida

RESUMEN

“Eficacia de surfactante /budesonida intratraqueal en la incidencia de Displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros menores de 32 SDG”

Introducción: La prematurez afecta cada año a 15 millones de recién nacidos a nivel mundial. En México la incidencia es de un 19.7%. Entre las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el recién nacido prematuros se encuentra el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y la Displasia Broncopulmonar (DBP) como una de sus secuelas, existen múltiples factores desde prenatales y posnatales que afectan al desarrollo pulmonar ocasionando una inflamación persistente, las estrategias de manejo son diversas y el manejo con esteroide es una alternativa para prevenir y disminuir la incidencia de dicha complicación.

Objetivo: Reportar la eficacia de surfactante/budesonida intratraqueal en la disminución de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros.

Material y métodos: Estudio Clínico Aleatorizado. UCIN del Hospital de la Mujer de Puebla; Agosto 2019 - Agosto 2020. Se incluyeron a recién nacidos (RN) menores de 32 SDG con SDR que requirieron terapia con surfactante.

Resultados: Ingresaron 43 RN, 30 grupo intervención (budesonida/surfactante), 13 RN grupo control (surfactante), el género femenino predominó discretamente en ambos grupos 53.5% y 53.8% intervención /control, la edad gestacional promedio fue de 28.5 grupo de estudio y 30 SDG grupo control, la técnica de administración de surfactante fue 86 % por intubación directa seguida de técnica LISA en 9.3% ($p=0.44$). La incidencia DBP fue 80% grupo de estudio y 92.3% grupo control (RR 0.86 IC 95% 0.066-2.7, $p=0.31$), DBP grave 37.5% grupo control y 50% grupo de estudio (0.74)Conclusiones: No hubo diferencia en incidencia de DBP. Sin embargo, la maniobra disminuyó la incidencia de DBP un 12.3% y a su vez un 12.5% de DBP grave comparado con el control. Los factores de riesgo para DBP siguen siendo los mismos que los reportados por la literatura. Palabras clave: Displasia Broncopulmonar, surfactante, budesonida, SDR, LISA, IOT

INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar es una de las complicaciones secundarias de la prematuridad más comunes entre los recién nacidos menores de 32 SDG. ⁽¹⁾

En la patogénesis de esta enfermedad se encuentran implicados múltiples factores prenatales y postnatales, inclusive desde el periodo intrauterino pueden afectar el desarrollo del pulmón, ocasionando un estado inflamatorio persistente y aunado a factores postnatales desarrollar displasia broncopulmonar. ⁽²⁾

Esta condición se asocia con hospitalizaciones prolongadas según el grado de severidad, por lo que se han realizado diversos estudios para la disminución, manejo y prevención del mismo, donde uno de los principales objetivos del tratamiento es la disminución del estado inflamatorio persistente a nivel pulmonar, por lo que se han implementado diversas estrategias desde el nacimiento, apoyo nutricional óptimo, aporte adecuado de oxígeno y medicamentos como los esteroides tanto de forma antenatal y neonatal con el fin de disminuir estas secuelas. ⁽³⁾

En la actualidad continúan apareciendo medicamentos nuevos, algunos en fases de estudio para la prevención de DBP, como la cafeína y el manejo esteroideo.

Uno de ellos es el uso de budesonida de forma intratraqueal como vehículo y coadyuvante del surfactante como método de prevención de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros, con la finalidad de mejorar evolución y calidad de vida a largo plazo. ⁽³⁾

Desde hace 2 años en el Hospital de la Mujer de Puebla, se han llevado a cabo estudios clínicos aleatorizados para valorar la disminución de displasia broncopulmonar con el manejo de surfactante y budesonida intratraqueal, en los que se ha observado tendencias favorables. Por tal motivo dado que los resultados previos han sido prometedores, se tomó la decisión de continuar esta línea de investigación con el objeto de contar con datos metodológicamente fiables que impacten en el resultado final y podamos tomar decisiones en favor de este grupo de pacientes.

ANTECEDENTES GENERALES

La prematurez o prematuridad es una condición de salud que afecta cada año a cerca de 15 millones de recién nacidos a nivel global.⁽⁴⁾

Es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el nacimiento que ocurre antes de completarse las 37 semanas o antes de 259 días de gestación, desde el primer día del último periodo menstrual y se subdivide:

1. Extremadamente prematuros menores de 28 SDG
2. Muy prematuros de 28 a 31 SDG
3. Moderadamente prematuros de 32 a 36 SDG⁽⁵⁾

En nuestro país la incidencia de recién nacidos menores de 36 SDG representan el 84.3% de nuestra población. Cabe mencionar que las muertes neonatales reportadas en la primera semana de vida están relacionadas a la prematurez en un 28%.

En México, el Instituto Nacional de Perinatología reporta una incidencia de 19.7% de recién nacidos prematuros, mientras que el Instituto Mexicano del Seguro Social varían desde el 2.8% hasta el 16.6% de prematurez.⁽⁶⁾

Entre las principales causas de morbilidad y mortalidad en el recién nacido prematuro destaca la patología respiratoria; tal es el caso del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) por déficit de surfactante y la displasia broncopulmonar (DBP) como secuela.⁽¹⁾

A pesar de los avances en los tratamientos para evitar las consecuencias como displasia broncopulmonar, esta sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad durante el primer año de vida donde los sobrevivientes presentan condiciones respiratorias severas durante su infancia que pueden persistir hasta la edad adulta.⁽⁷⁾

DEFINICIÓN Y GRADOS DE SEVERIDAD

La displasia broncopulmonar (DBP) es una de las secuelas más importantes de la prematuridad, se ven afectados el 50% de los recién nacidos pretérmino, sobre todo en RNPT menores de 28sdg. ⁽⁸⁾

La definición de displasia broncopulmonar ha evolucionado a través de los años, fue en 1967 por Northway que se refiere por primera vez a la displasia broncopulmonar como una fibrosis severa. ⁽⁴⁾

Actualmente definida como el requerimiento de oxígeno a los 28 días de vida extrauterina, agregándose la estadificación de DBP, como la necesidad de oxígeno a las 36 SDG corregidas. Se clasifica la displasia broncopulmonar de la siguiente manera en los RNPT menores de 32 SDG:

Leve: Necesidad de oxígeno suplementario más de 28 días de vida extrauterina, u oxígeno a aire ambiente a las 36 SDG corregidas posnatal.

Moderada: necesidad de oxígeno por más de 28 días y necesidad de oxígeno con un FiO₂ menor de 30% a las 36 SDG corregidas

Grave: La necesidad de oxígeno suplementario más de 28 días y FiO₂ mayor de 30% y/o CPAP nasal o ventilación mecánica a las 36 SDG o al alta, lo que ocurra antes. ⁽⁷⁾

FACTORES DE RIESGO

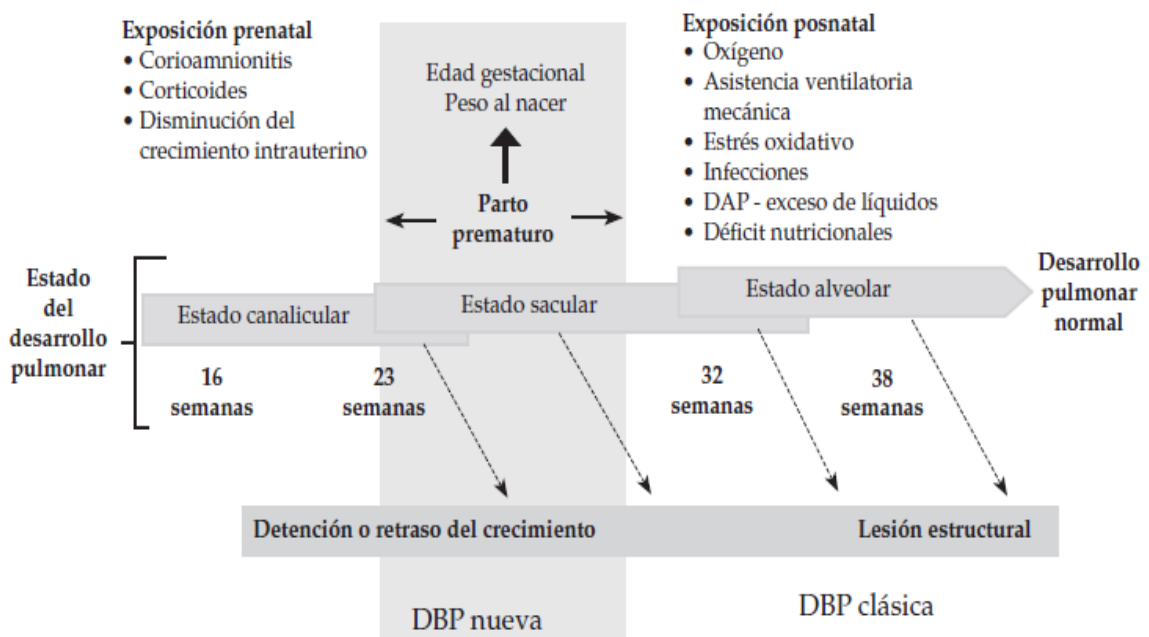
Actualmente se han descrito diferentes factores contribuyentes en el desarrollo de displasia broncopulmonar tanto prenatales como postnatales.

Dentro de los prenatales algunos de ellos son: el mal seguimiento del embarazo, preeclampsia (11,8%), embarazo múltiple (10,4%), infección extrauterina (7,7%), corioamnionitis (7,6%), sangrado de segundo y tercer trimestre del embarazo, sepsis perinatal (5,5%), sangrado temprano (4,8%), sufrimiento fetal (3,4%) y condición materna grave (3,1%), enfermedad tiroidea, diabetes pregestacional y gestacional entre otros. ⁽⁴⁾

Algunos como la ruptura de membranas y presencia de corioamnionitis materna aumenta el riesgo de desarrollo de displasia broncopulmonar en un 40%.⁽⁵⁾ Esto se debe a que se encuentran con altas concentraciones de citoquinas proinflamatorias en el líquido amniótico, iniciando de forma intrauterina un estado proinflamatorio en la coriodescuidua otorgando un mayor riesgo de presentar SDR al nacimiento y por consiguiente riesgo de desarrollar DBP.⁽⁹⁾

Podemos mencionar como factores contribuyentes postnatales: el grado de inmadurez pulmonar, junto con deficiencia del surfactante y el peso extremadamente bajo al nacer, donde en este caso el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar es inversamente proporcional a la edad gestacional.⁽¹⁰⁾

En los recién nacidos prematuros los mecanismos de reparación se encuentran alterados, por lo que el pulmón inmaduro puede ser fácilmente dañado por el oxígeno y la ventilación mecánica artificial ocasionando un estado de estrés oxidativo persistente, estas altas concentraciones de oxígeno ocasionan una reconstrucción del epitelio pulmonar, fibrosis, alteraciones en la membrana de los bronquios y tubos capilares, desarrollando cambios en la vía respiratoria que reducen la capacidad pulmonar y prolongan el tiempo de ventilación mecánica.⁽¹¹⁾



En la edad fetal, por ejemplo, desarrollan un sistema antioxidante para enfrentarse a la vida extrauterina ya que al momento del nacimiento se produce un cambio brusco de concentraciones de oxígeno al que ellos tienen que adaptarse, en el prematuro, el sistema enzimático antioxidante responde de forma deficiente. ⁽⁹⁾

La predisposición genética también puede contribuir en el desarrollo de la DBP, por lo que se considera importante la investigación de antecedentes familiares como nacimientos prematuros previos, historial de enfermedades respiratorias, como la hiperreactividad bronquial, alergias etc., así como factores ambientales que pueden ocasionar susceptibilidad a una mala evolución pulmonar. En el caso de embarazos gemelares, se ha observado que si el primer gemelo presenta DBP hay un 65% de probabilidad de que el hermano también lo presente. ⁽¹²⁾

TRATAMIENTO

Por todo lo anterior, es que se han buscado nuevas recomendaciones y tratamientos en la prevención de displasia broncopulmonar que puedan ser implementadas desde la etapa prenatal y en la postnatal.

Algunas de las recomendaciones más importantes para el manejo de displasia broncopulmonar son el adecuado manejo de líquidos, vitaminas, esteroides, uso temprano de cafeína y administración de surfactante de forma menos invasiva, así como nuevas técnicas de ventilación mecánica.

Uno de los manejos prenatales que se ha demostrado funcionan para la prevención de DBP descrito por Liggins Howie en un estudio randomizado, es el uso de esteroides prenatales, ya que estos tienen la capacidad de acelerar la maduración pulmonar ⁽⁷⁾ e incrementar la producción de surfactante mejorando las condiciones del epitelio pulmonar y de esta forma evitando el desarrollo de SDR, así como previniendo la DBP. ⁽¹³⁾

En el último consenso europeo de SDR se recomienda la administración de dos dosis de betametasona con una dosis de 6mg/kg dosis cada 12 hrs, administradas 48 hrs antes del nacimiento. ⁽²¹⁾

El manejo de líquidos intravenosos es una de las estrategias para la prevención de DBP y el manejo erróneo de volumen en el RNPT favorece la PCA, lo cual puede producir un aumento del flujo sanguíneo hacia los pulmones, ocasionando edema pulmonar y con esto un deterioro ventilatorio que puede condicionar a un mayor tiempo de oxígeno suplementario y/o ventilación mecánica.⁽¹²⁾

Tobías Muehlbacher Et al., menciona el uso máximo de líquidos es 150ml/kg/día para disminución de displasia broncopulmonar, sin embargo, un metaanálisis demuestra que la restricción de líquidos afectó la incidencia de PCA Y NEC, pero no demuestra un impacto en la mortalidad o desarrollo de DBP (RR 0.85, 95% CI 0.63–1.14). Otro manejo implementado para la prevención de DBP que ha sido utilizada con buenos resultados es el uso de surfactante, en un metaanálisis múltiple realizado en los años 90 se demostró una reducción de la mortalidad en recién nacidos prematuros extremos con el inicio de terapia con surfactante, observando a través de los últimos 7 años que la técnica para su administración también influye en la disminución de la presencia de esta enfermedad. Por tal razón se han implementado diversas estrategias para la administración del tensoactivo, llegando a la conclusión que también la técnica de administración tiene mucho que ver en la evolución del paciente. Técnicas como LISA, seguido de la técnica INSURE, han demostrado mantener al paciente el menor tiempo con ventilación asistida, según Isayama et al.⁽³⁾

Otra de las recomendaciones para la prevención de la Displasia Broncopulmonar es el uso temprano de cafeína, recordando que esta es una metilxantina que actúa inhibiendo los receptores de adenosina (1 A₁, A_{2A} Y A_{2B}), otros de sus efectos son la estimulación del centro respiratorio, aunque ensayos han confirmado que tiene otro beneficio importante que es la reducción en el riesgo de DBP, donde en un estudio que se realizó con 350 neonatos presentaron menor tiempo con apoyo de oxígeno suplementario a las 36SDGC ocasionando una disminución en la incidencia de displasia broncopulmonar con dosis altas de citrato de cafeína a 10mg/kg/día.⁽¹⁴⁾

Uno de los nuevos manejos investigados en los últimos años es el uso de esteroides postnatales inhalados para el manejo y prevención de displasia

broncopulmonar. Sin embargo, la administración de glucocorticoides inhalados a bebés prematuros es técnicamente difícil y los efectos han sido limitados, por lo que es importante encontrar un método terapéutico que, comparado con los administrados de manera sistémica, reduzca los efectos adversos y al mismo tiempo tenga efectos antiinflamatorios locales a nivel pulmonar. ⁽⁸⁾

Un estudio piloto mostró que la administración intratraqueal de budesonida utilizando tensioactivo como vehículo, mejoró significativamente la evolución pulmonar y disminuyó el riesgo de displasia broncopulmonar a largo plazo en el recién nacido pretérmino que desarrolla SDR, sin ninguna otra enfermedad asociada que pueda contribuir a la gravedad de este. ⁽¹⁵⁾

La budesonida es un glucocorticoide con propiedades antiinflamatorias, con la capacidad de inhibir citoquinas proinflamatorias presentes en el epitelio pulmonar, así como también contribuye a la distribución en los alveolos e incremento de la síntesis de surfactante, estimulando los cuerpos lamelares para la producción de fosfatidilcolina, proteínas SP-A y SP-B.

⁽⁸⁾

Estudios han demostrado el mecanismo de acción de la budesonida intratraqueal en combinación con el surfactante, donde una de las inquietudes más frecuentes es saber si la biodisponibilidad o alguna propiedad del surfactante es alterado bioquímicamente al combinarse con el esteroide, sin embargo, ya se ha demostrado que esta mezcla tiene estabilidad bioquímica y es segura para su administración, confirmando que los efectos adversos son mínimos debido a que no pasa a la circulación sistémica. ⁽⁷⁾

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

En el Hospital de la Mujer de Puebla tan solo en el 2019 se observaron 5490 nacimientos de los cuales 1040 fueron menores a 37 SDG con una media entre la semana 32 a 34 SDG.

Se han investigado nuevos usos de esteroides de forma prenatal o postnatal que contribuyan a la reducción de esta enfermedad, con menores efectos adversos.

Tal es el caso de la dexametasona sistémica postnatal que puede reducir la incidencia de BPD, probablemente debido a su acción antiinflamatoria, sin embargo, esta terapia aumenta riesgo de parálisis cerebral a largo plazo y en la actualidad se utiliza generalmente sólo en bebés seleccionados para mejorar el estado respiratorio ⁽¹⁾

Estudios piloto realizados por Yeh et han utilizado la administración intratraqueal de budesonida suspendida en surfactante con el fin de mejorar la administración de esta en la periferia pulmonar, ya que tiene la capacidad de conjugarse reversiblemente con ácidos grasos para formar un éster que posteriormente se hidroliza para secretar budesonida libre, que le permita la regulación del estado proinflamatorio en el pulmón inmaduro, mejorando la acción local antiinflamatoria, con lo que se observó una disminución en la incidencia de displasia broncopulmonar ⁽⁴⁾

Otro estudio de Yeh confirmó que una mezcla de budesonida y surfactante no solo mejoraba la administración del fármaco, sino que también tenían un beneficio clínico sinérgico. ⁽¹¹⁾

Algunos metaanálisis demostraron que recién nacidos pretérmino quienes recibieron budesonida y surfactante intratraqueal obtuvieron una reducción en el riesgo de DBP en un 40% (RR:0.57, IC:95% 0.43-0.76) comparados con pacientes a los cuales solo se administró surfactante(p=0.0002), llegando a la conclusión que usando la mezcla budesonida/ surfactante intratraqueal reducían el riesgo de DBP de un 25 a 40%. ⁽⁸⁾

Otros estudios han evaluado el riesgo de mortalidad que demostró ser menor en el grupo de corticoesteroide y surfactante (13%/27/206) que el grupo de surfactante como monoterapia (20% 42/205).⁽¹⁴⁾

Una de las preguntas más realizadas en cuanto a la administración de budesonida y surfactante mezclados intratraqueales como tratamiento para la displasia broncopulmonar es saber si es un compuesto bioquímicamente estable y seguro para su administración.⁽¹⁵⁾ En un estudio realizado en el 2019 por Chung-Ming Chen, Chien-Hsiang Chang y col, demostraron la estabilidad bioquímica del surfactante mezclado con budesonida, así como la distribución de la mezcla cuando se administra de forma intratraqueal, en la cual se reveló que la tensión superficial del surfactante no se ve significativamente alterada, también demostraron mediante estudios por HPLC que la combinación de estos fármacos puede permanecer intrapulmonar por 48 hrs posterior a la administración lo que mejora su eficacia.⁽¹⁶⁾

En el 2008 y 2016 Yeh et al demostró con estudios in vivo que la administración surfactante y budesonida se mantienen con estabilidad bioquímica, donde el surfactante tiene la capacidad de facilitar la distribución de budesonida en el epitelio pulmonar siendo esta una de sus ventajas en su uso.⁽⁷⁾

Se ha encontrado que la budesonida en adición con surfactante exógeno puede reabrir las vías respiratorias colapsadas y disminuir el edema causado en el epitelio pulmonar, logrando de esta manera extenderse de manera eficiente en los lugares más profundos.⁽¹⁷⁾ esto debido a que hay una fuerza de arrastre que es creada por el gradiente de tensión superficial entre el tensoactivo instalado y el líquido de las vías respiratorias, facilitando una mejor distribución del esteroide en la periferia de los pulmones, esto también llamado efecto Marangoni.⁽¹¹⁾

Van Den Bosch et al. encontraron que solo una octava parte de la budesonida instalada en los pulmones llegaba a la circulación sistémica, como metabolito 16 alfa hidroxiprednisolona que tiene una baja actividad glucocorticoide y efectos sistémicos mínimos, lo que le daba la seguridad a la administración de este.⁽⁸⁾

También se realizó un estudio clínico en donde se usa budesonida con una dosis de 0.250mg/dl teniendo mejor respuesta que si se utiliza una dosis más baja. ⁽¹⁶⁾

En estos últimos 2 años se ha iniciado un estudio en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de la Mujer, en el cual se realiza la administración de surfactante y budesonida intratraqueal en recién nacidos prematuros menores de 32 SDG con SDR, con el fin de disminuir la incidencia de DBP, en este estudio preliminar se encontró que dicha maniobra disminuyó significativamente el grado de severidad de la DBP y los días con aporte de oxígeno suplementario en comparación con la maniobra habitual, sin diferencia en la incidencia de dicha complicación, sin embargo el tamaño de la muestra aun no fue suficiente para demostrar la diferencia hipotética, motivo por el cual se continua con esta línea de investigación.

JUSTIFICACIÓN:

La displasia broncopulmonar es una de las complicaciones más frecuentes en los recién nacidos prematuros, esto debido a los aumentos en las tasas de prematurez a nivel global, en nuestro país, se reporta una incidencia de 19.7% recién nacidos prematuros al año.

Tan solo en el Hospital de la Mujer de Puebla se reportaron en el 2019, 5490 nacimientos, de los cuales 1040 pacientes fueron menores de 37 SDG, el 40% de estos correspondieron a menores de 32 SDG los más propensos a presentar DBP.

Una causa frecuente de nacimientos prematuros es la edad materna, ya que la mayoría de los recién nacidos pretérmino son hijos de madres adolescentes, asociándose este grupo a baja escolaridad, lo cual da como resultado desconocimiento de la importancia del control prenatal adecuado en estos embarazos que podemos clasificar como de alto riesgo.

Es importante hacer énfasis en que la displasia broncopulmonar no es solo una enfermedad que afecta en la etapa neonatal, sino que las repercusiones que ocasiona a lo largo de la vida del recién nacido son muy importantes, ya que causa daño crónico pulmonar irreversible haciendo necesario el uso de tratamientos a lo largo de la infancia, ocasionando una modificación en el estilo de vida del mismo y los hace propensos a problemas de salud hasta la edad adulta, sin mencionar el impacto económico que ocasiona tanto para el Estado como para la familia.

Por esta razón a lo largo de los últimos años se han implementado métodos de manejo prenatal o posnatal que puedan contribuir en la prevención, manejo o disminución de daño pulmonar en estos pacientes, iniciando desde la sala partos en las primeras horas de vida.

Por todo lo anterior, se considera importante la investigación de nuevos tratamientos que causen impacto en la prevención o disminución del desarrollo de displasia broncopulmonar con el fin de mejorar a corto y largo plazo el pronóstico, disminución de la mortalidad e incidencia en nuestra unidad hospitalaria y mejora en la

calidad de vida del paciente que la padece, ya que somos considerados a nivel estatal como el Hospital que más pacientes prematuros atiende.

Por lo tanto, el seguimiento de esta línea de investigación con la administración de budesonida y surfactante intratraqueal, que desde hace dos años se ha ido implementando en este Hospital, con resultados favorecedores es muy importante, sin embargo, esta investigación requiere obtener la robustez debida, con el fin de demostrar las ventajas de uso de una forma metodológicamente significativa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La displasia broncopulmonar es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en recién nacidos prematuros, debido a la inmadurez pulmonar y el manejo crónico de oxígeno, ocasionando largas estancias hospitalarias e impacto en todos los niveles de atención de esta clase de pacientes.

En México nos encontramos con un gran número de embarazos de madres jóvenes y sobre todo el poco acceso a información sobre la importancia de un adecuado control prenatal, así como la disponibilidad de servicios para el adecuado control del embarazo ocasionando en nuestro país una de las tasas más altas de nacimientos prematuros.

Una de las complicaciones de nacimientos prematuros es el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria y con ella el desarrollo de displasia broncopulmonar, por tal motivo se han realizado diversas investigaciones sobre la prevención y el manejo oportuno desde el nacimiento con el fin de mejorar la evolución clínica a corto y largo plazo de los recién nacidos.

En nuestra unidad hospitalaria que es una unidad de tercer nivel de atención, contamos con una gran incidencia de nacimientos prematuros por lo que considero importante el estudio de diferentes estrategias de manejo, que nos apoyen a disminuir el daño pulmonar crónico en estos pacientes.

Por tal motivo nos hemos planteado la siguiente pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia de la administración de surfactante / budesonida intratraqueal en la incidencia de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros comparada con la estrategia convencional?

HIPÓTESIS

La administración de surfactante/ Budesonida intratraqueal en recién nacidos pretérmino con SDR disminuye la incidencia de DBP en comparación con la administración de surfactante.

OBJETIVOS

GENERAL

Reportar la eficacia de surfactante/budesonida intratraqueal en la disminución de displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros menores de 32 SDG nacidos en el Hospital de la Mujer de Puebla.

ESPECÍFICOS

1. Reportar la incidencia de DBP en recién nacidos prematuros tratados con surfactante /budesonida intratraqueal en comparación con el grupo control.
2. Reportar variables demográficas como: peso, calificación de Apgar, vía de nacimiento, infecciones maternas, esquema de esteroides prenatales y factores de riesgo para el desarrollo de Displasia Broncopulmonar.
3. Reportar la severidad de displasia broncopulmonar en recién nacidos tratados con surfactante y budesonida en comparación con el grupo control.
4. Describir la evolución ventilatoria del recién nacido tratado con budesonida/surfactante en comparación con el grupo control.

METODOLOGIA

Se realizó un estudio clínico aleatorizado, el cual se llevó a cabo en las instalaciones del Hospital de la Mujer de Puebla en pacientes prematuros menores de 32 SDG que cumplieron con los criterios determinados en un periodo de tiempo de 2020 al 2021 en el área de tococirugía.

Dentro de este estudio fueron incluidos recién nacidos menores de 32 SDG que desarrollaron SDR y que requirieron aplicación de surfactante intratraqueal, recién nacidos que tuvieron la administración de surfactante/ budesonida dentro de las primeras 4 hrs de vida sin importar la técnica utilizada y recién nacidos menores de 32SDG nacidos en nuestra unidad hospitalaria.

Donde se excluyeron recién nacidos menores de 32 SDG hijos de madre con datos de corioamnionitis materna, que no contaron con expediente clínico completo y recién nacidos con edad gestacional arriba de las 32 SDG independientemente si requirieron surfactante. Eliminando a pacientes que fueron referidos a otra unidad hospitalaria y que contaron con un diagnóstico de una enfermedad congénita asociada.

Se analizaron variables demográficas como, el peso al nacimiento, el sexo más frecuente, la calificación de APGAR, si presentaron antecedente de Corioamnioitis, antecedentes de ruptura prematura de membranas, esquema de maduración pulmonar que fueron reportados en una bitácora.

Previo a la administración del tensoactivo se otorgó un consentimiento informado para la realización de la maniobra.

El cálculo del tamaño de la muestra fue de 30 RN por grupo, en base a la prevalencia de prematurez en nuestro hospital (N), estableciendo un nivel de confianza de 95%(Z), un error estándar de 5% (e2) y una prevalencia de DBP del 50% (probabilidad de que ocurra el evento) sustituyendo con la siguiente fórmula: $n = \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{e^2(N-1) + Z^2 \cdot p \cdot q}$. Y un NNT de 4.

Los recién nacidos se dividieron en dos grupos por aleatorización simple donde el **grupo de estudio** fueron recién nacidos a los cuales se les administró surfactante a una dosis de 200mg/kg y 250mcg de budesonida intratraqueal y al **grupo control** se les administró surfactante a 200mg/kg intratraqueal, ambos administrados mediante cualquier técnica (IOT, LISA, INSURE).

Para la administración del tensoactivo se realizó una mezcla homogénea de ambos productos en una jeringa estéril de 5 ml, iniciando con vestimenta estéril del médico que la aplicó, guantes, gorro y googlees como protección y con una temperatura adecuada del paciente se administró de forma intratraqueal con la técnica conveniente por el operador de forma lenta con monitorización continua del paciente como desaturación, bradicardia y regurgitación de la mezcla.

Posteriormente en terapia intermedia o unidad de cuidados intensivos neonatales se llevó el seguimiento ventilatorio de los pacientes mediante valores gasométricos donde se realizó la comparación de gasometría previamente y posterior a la maniobra, se reportó PH, PO₂, HCO₃ y SatO₂, y se llevó a cabo la comparación entre grupos. Posteriormente se realizó la clasificación de DBP a la semana 36sdg corregidas o alta lo que sucedió primero.

La clasificación de la Displasia Broncopulmonar se realizó con los criterios de acuerdo a la clasificación de Bancalari 2016 mostrado en el VIII Consejo Clínico del SIBEN, donde Leve: Necesidad de oxígeno suplementario más de 28 días de vida extrauterina, u oxígeno a aire ambiente a las 36 SDG corregidas posnatal. Moderada: necesidad de oxígeno por más de 28 días y necesidad de oxígeno con un FiO₂ menor de 30% a las 36 SDG corregidas. Grave: La necesidad de oxígeno suplementario más de 28 días y FiO₂ mayor de 30% y/o CPAP nasal o ventilación mecánica a las 36 SDG o al alta, lo que ocurra antes. ⁽⁷⁾

Los datos fueron recabados y vaciados a programa Excel, y posteriormente analizados con programa SPSS versión 23, para análisis de variable nominales se usó Chi cuadrada, en variables numéricas promedios y desviación estándar, para

comparación de promedios se usó t de Student, se realizó también análisis de riesgo, una p menor de 0.05 fue considerada estadísticamente significativa.

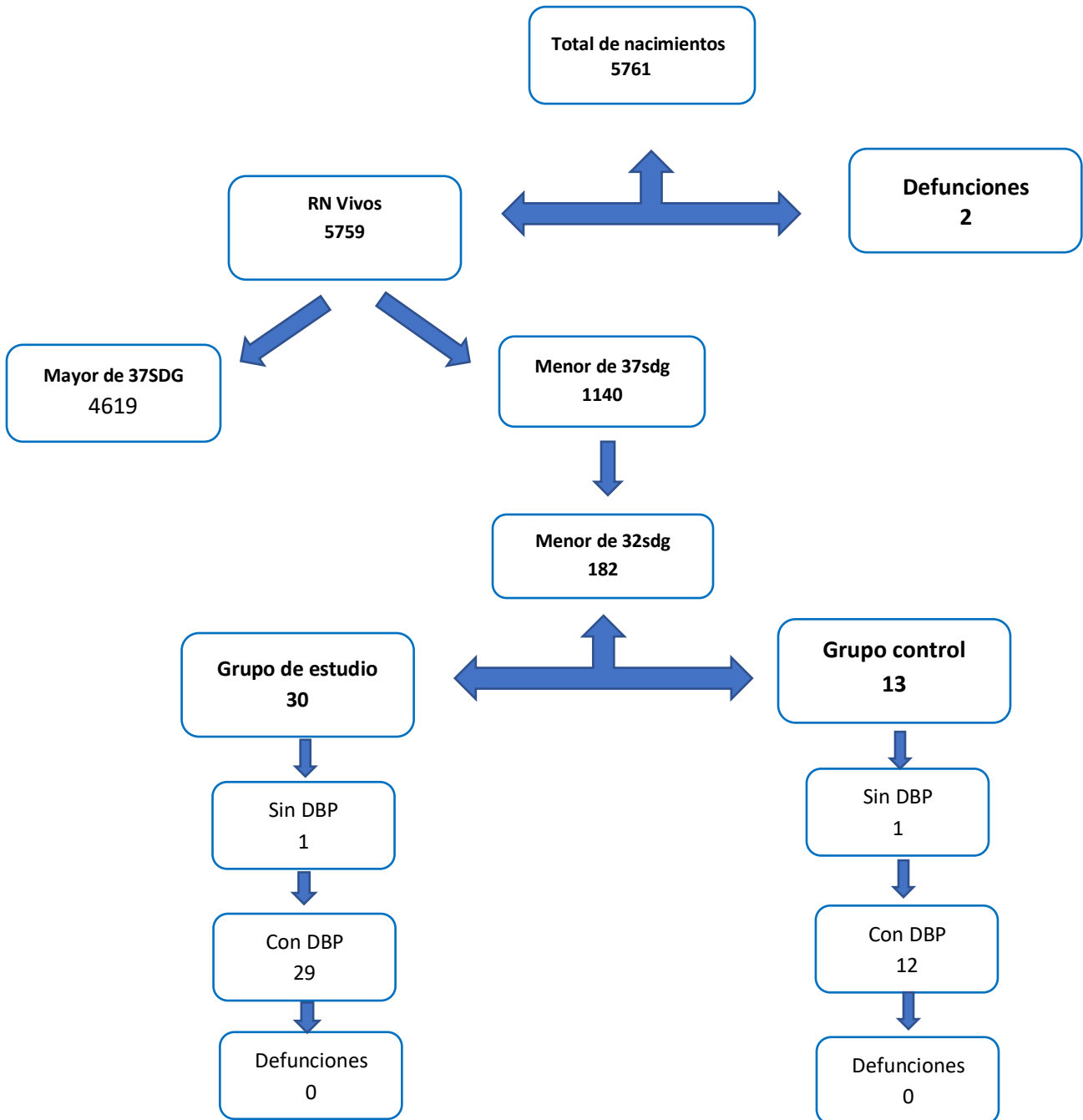
El estudio fue realizado por Ixchel Aguirre Vidal residente de segundo año de Neonatología, asesoría experta del Dr. Ary Pérez Jaramillo, Jefe del servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer de Puebla y la asesora metodológica la MC. Dra. Lorena Padilla Martínez.

El presente estudio de investigación siguió los lineamientos éticos establecidos por los principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, informe Belmont, Ley General de salud en materia de investigación para la salud y el Reglamento para la investigación en seres humanos capítulo VI (artículo 59 y 60).

Se realizan consentimientos informados en cada paciente al cual se le realizó los procedimientos firmados por el tutor o familiar a cargo y resguardado en el expediente clínico de la unidad hospitalaria.

RESULTADOS:

Durante nuestro periodo de estudio agosto 2020 -agosto 2021 se reportaron un total de nacimientos de 5761, de los cuales 1140 fueron menores a 37SDG, lo que representa una incidencia de prematuridad del 19.7%. El 3.1% fue menor de 32 SDG y solo 43 RNP fueron ingresados al estudio. 30 al grupo intervención y 13 al grupo control.



Se incluyeron en nuestro grupo de estudio un total de 43 recién nacidos prematuros menores de 32 SDG, divididos en grupo control (surfactante) y grupo de estudio (surfactante y budesonida), con 13 pacientes (30.2%) y 30 pacientes (69.85%) respectivamente.

TABLA 1. GRUPO DE ESTUDIO

	Frecuencia	Porcentaje
GRUPO CONTROL	13	30.2%
GRUPO ESTUDIO	30	69.8%
TOTAL	43	100%

Las características demográficas en ambos grupos de estudio se encontraron muy similares. Con respecto a la edad gestacional encontramos que la mínima fue de 27 SDG, encontrándose en el grupo intervención y 28 SDG en el grupo control, en cuanto el peso observamos que en el grupo de estudio se encontraron los recién nacidos prematuros con menor peso, con un peso mínimo de 650gr, en cambio en el grupo control el peso mínimo fue de 860gr.

Se observa un predominio en el sexo femenino en un 53.5%. En cuanto el uso prenatal de esteroides pudimos reportar que en el grupo de estudio un 40% de la muestra obtuvo esquema de maduración completo, al contrario del grupo control que obtuvo 23.1% de esquema de maduración completo.

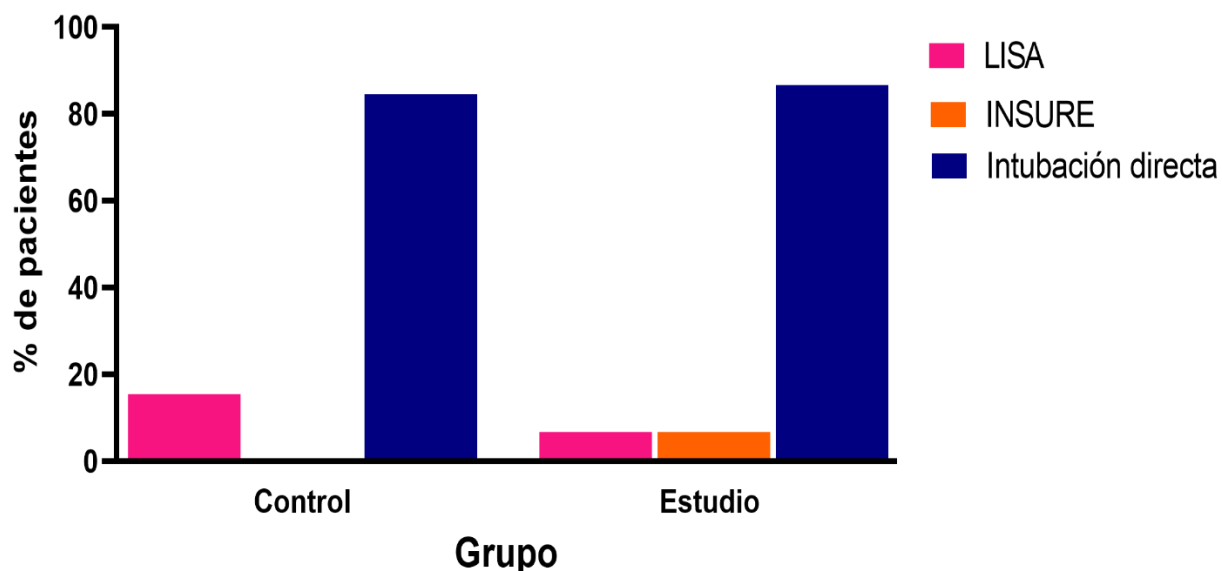
TABLA. 2 VARIABLES DEMOGRÁFICAS EN AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO

Características	GRUPO	
	SURF/BUDE (estudio) n=30	SURFACTANTE (control) n=13
Edad gestacional, (RIQ), sem		
25	27	28
50	28.5	30
Peso, media, (DE) grs	1054.67(235.4)	1194.62(290.5)
Mínimo	650	860
Máximo	1650	1800
Apgar puntuación, (RIQ) 1 minuto	1-8	2-8
25	5	4
50	7	6
5 minutos	6-9	7-9
25	7	7
50	8	8
Sexo		
Masculino, núm. (%)	14(46.7)	6 (46.2)
Femenino, núm. (%)	16 (53.3)	7 (53.8)
Esquema de esteroide (<i>p</i>=0.064)		
Completo, núm. (%)	12(40)	3(23.1)
Incompleto, núm. (%)	4 (13.3)	6 (46.2)
Sin esquema, núm. (%)	14(46)	4(30.8)
Vía de nacimiento		
Cesárea, núm. (%)	24(80)	11 (84.6)
Antecedente de RPM		
Horas de RPM, media (DE)hrs	6.7(17.7)	40.54(74.75)
Mínima	0	0
Máxima	83	200
Corioamnionitis materna		
Corioamnioitis materna, núm., %	0	0
Abrev: RIQ= Rango intercuartílico		

Con respecto a la técnica de administración del tensoactivo solo o combinado pudimos encontrar que en ambos grupos se utilizó la técnica de intubación directa en una 86.7% en el grupo de estudio y un 84.6% en el grupo control (p=0.44)

TABLA 3. TÉCNICA DE APLICACIÓN DE SURFACTANTE

	<i>Grupo de estudio</i>	<i>Grupo control</i>
Técnica de aplicación de surfactante	LISA	2 (6.7%)
	INSURE	2 (6.7%)
	INTUBACIÓN DIRECTA	26 (86.7%)
		2 (15.4%)
		0 (0%)
		11 (84.6%)



Gráfica 1. Técnica de aplicación de surfactante o surfactante con budesonida según su grupo de estudio, donde el grupo de estudio es (surfactante y budesonida) y el grupo control es (surfactante).

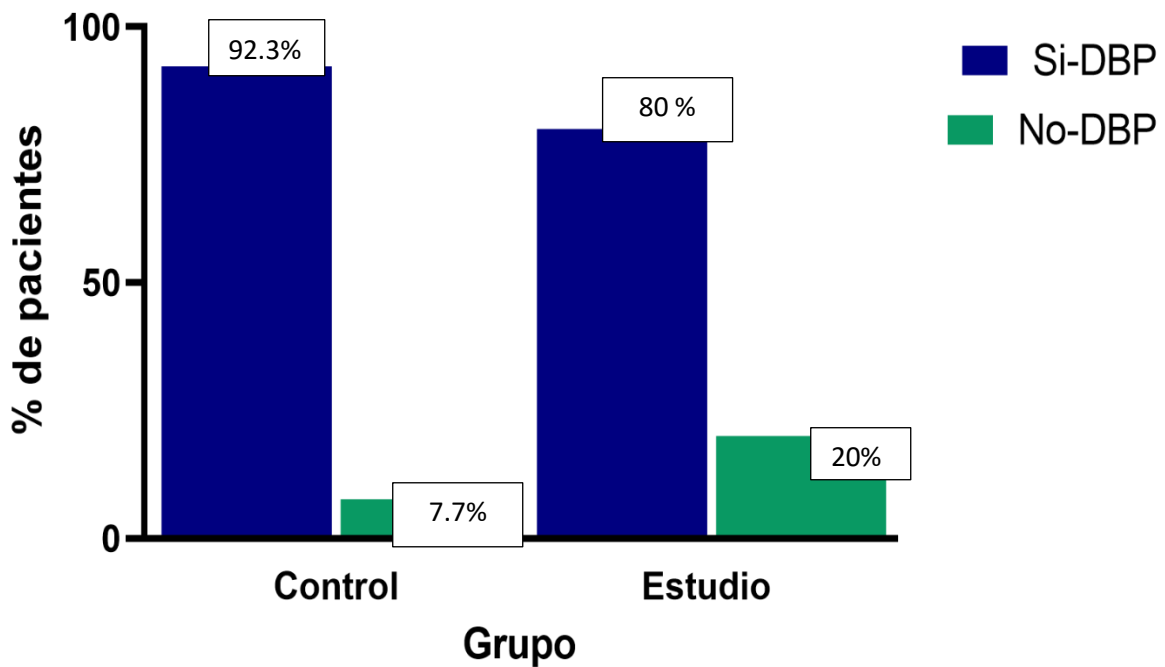
En cuanto el estado nutricional de los recién nacidos se encontró que, en ambos grupos, el peso fue adecuado para la edad con un 93.3% en el grupo de estudio y 84.6% en el grupo control. $p=0.62$ (Tab 4.)

TABLA 4. ESTADO NUTRICIONAL POR GRUPO DE ESTUDIO

		Grupo de estudio	Grupo control
ESTADO NUTRICIONAL	PESO BAJO	2 (6.7%)	0 (0%)
	PESO ADECUADO	28 (93.3%)	11 (84.6%)
	PESO GRANDE	0 (0%)	2 (15.4%)
	Total	30	13

INCIDENCIA Y GRADOS DE DBP EN PACIENTES TRATADOS CON SURFACTANTE Y BUDESONIDA

La incidencia de displasia broncopulmonar en este estudio fue de 83.7%, con incidencia de esta enfermedad en el grupo de estudio de un 80% y 92.3% en el grupo control **RR 0.86**, IC 95% 0.066-2.7, $p=0.31$, **RAR 12.3%**.



Gráfica 2. Incidencia de Displasia Broncopulmonar según el grupo de estudio, donde el grupo control(surfactante) y el grupo de estudio es (surfactante y budesonida).

En cuanto a la severidad de la DBP se pudo observar una menor incidencia de DBP grave en el grupo de estudio comparado con el grupo control 37.5% y 50% respectivamente. Realizado por Chi cuadrada con un valor de $p= 0.74$.

TABLA 5. GRADOS DE SEVERIDAD DE DBP POR GRUPOS DE ESTUDIO

		Grupo de estudio	Grupo control
Grados de DBP	DBP LEVE	6(25%)	2 (16.7%)
	DBP MODERADA	9 (37.5%)	4(33.3%)
	DBP GRAVE	9(37.5%)	6 (50%)
	TOTAL	24 (100%)	12(100%)

EVOLUCIÓN VENTILATORIA

En cuanto al seguimiento gasométrico que se realizó en los grupos de estudio, no se encontró diferencia significativa en el pH, PaO₂ pre y posterior a la maniobra entre grupos, en la Saturación de O₂ posterior a la maniobra se encontró diferencia a favor del grupo control ($p=0.032$), sin embargo, la mejoría en la saturación pre y post fue mayor en el grupo de estudio.

En el seguimiento y evolución ventilatoria, no hubo diferencia en el promedio de días de estancia en Fase I entre ambos grupos, los RN del grupo de estudio permanecieron significativamente menor número de días en Fase II comparados con el control en promedio 14 días Vs 22.2 respectivamente ($p= 0.006$), sin embargo, se observó una diferencia en el promedio de días en Fase III de más de 10 días en el grupo de estudio. El promedio de días totales de O₂ fue menor en el grupo control, destetándose 11 días antes del O₂ que el grupo de estudio.

TABLA 6. ANÁLISIS DE VARIABLES NUMÉRICAS ENTRE GRUPOS

Características	Grupo de estudio (Surfactante/Budesonida)	Grupo control (Surfactante)	Valor de P
PH antes de maniobra (DE)	7.3 (0.11)	7.28 (0.071)	0.41
PaO ₂ antes de maniobra (DE)	77.10 (37.08)	86.23 (15.9)	0.48
Sat O ₂ antes de maniobra%(DE)	87.13 (12.3)	85.54 (15.91)	0.84
PH posterior a maniobra (DE)	7.38 (0.082)	7.3962 (0.11)	0.6
PaO ₂ posterior a maniobra (DE)	87.17 (30.063)	87.85 (24.2)	0.93
Sat O ₂ posterior a maniobra %(DE)	92.50 (6.54)	95.85 (3.3)	0.032
Días de ventilación. Fase I	21.90 (13.40)	19.54 (10.58)	0.84
Días de ventilación. Fase II	14.07 (8.9)	22.46 (11.26)	0.006
Días de ventilación. Fase III	35.4 (32.4)	24.15 (19.08)	0.25
Días totales de O ₂	72.40 (29.64)	61.38 (25.78)	0.49

Análisis estadístico para diferencia de promedios entre grupos *t* de *Student* considerando significancia cuando la $p = \leq 0.05$

CORRELACIONES:

Se encontró relación significativa entre el desarrollo de DBP y menor edad gestacional. Teniendo un riesgo de DBP de 100% en los menores de 28 SDG y de 69.2% en los mayores de 30 SDG ($p=0.049$)

TABLA 7. RELACIÓN DE DBP Y EDAD GESTACIONAL

		Menores de 28 SDG	28 A 30 SDG	Mayor de 30 A 32 SDG
Displasia Broncopulmonar	SI	10(100%)	17(85%)	9(69.2%)
	NO	0 (0%)	3 (15%)	4(30.8%)
	TOTAL	10	20	13

En cuanto a la severidad de displasia que desarrollan por grupo de edad gestacional encontramos que el desarrollo de Displasia broncopulmonar es inversamente proporcional a la edad gestacional, donde los recién nacidos menores de 28 SDG presentan mayor grado de DBP grave en un 50%. ($p=0.81$)

TABLA 8. SEVERIDAD DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL

		DBP LEVE	DBP MODERADA	DBP GRAVE
	MENORES DE 28SDG	1 (10%)	4 (40%)	5 (50%)
SEMANAS DE GESTACIÓN	28 a 30 SDG	4 (23.5%)	6 (35.3%)	7 (41.2%)
	30 a 32SDG	3 (33.3%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)

Se encontró relación entre el peso bajo y el desarrollo de DBP con un riesgo de 94.4% en los menores de 1000 gramos y disminuyendo a un 66.7 % en los mayores de 1500grs lo cual es estadísticamente significativo ($p= 0.028$).

TABLA 9. RELACIÓN DE DBP SEGÚN PESO AL NACIMIENTO

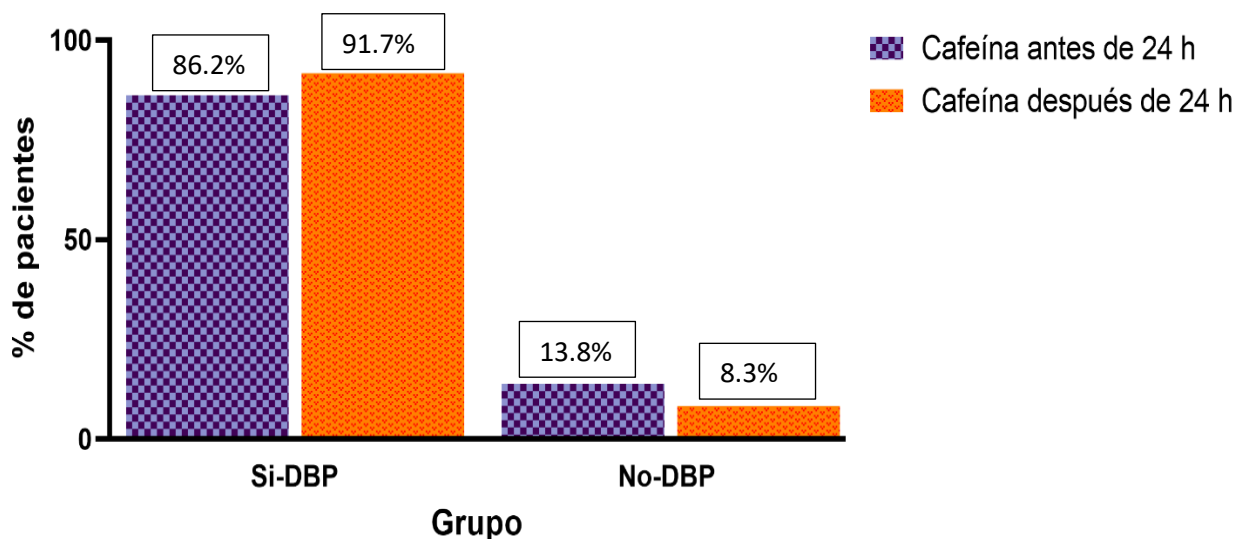
		< 1000 g	DE 1000 a 1500 g	1500 a 2000 g
Displasia Broncopulmonar	SI	17 (94.4%)	18 (81.8%)	1 (33.1%)
	NO	1 (5.6%)	4 (18.2%)	2 (66.7%)
	TOTAL	18 (100%)	22 (100%)	3 (100%)

La relación con el uso de cafeína y DBP, se encontró que con el uso de cafeína se previene el desarrollo de DBP en un 12.2%. ($p=0.001$)

TABLA 10. DESARROLLO DE DBP Y USO DE CAFEÍNA

		CAFEÍNA	
		SI	NO
Displasia Broncopulmonar	SI	36 (87.8%)	0 (0%)
	NO	5 (12.2%)	2 (100%)
	TOTAL	41 (100%)	2 (100%)

Se realizó el análisis de uso temprano de cafeína con el desarrollo de displasia broncopulmonar en el que pudimos encontrar que el uso de cafeína antes de las 24 hrs de vida disminuyó en un 13.8% el desarrollo de displasia broncopulmonar con un valor de $p=0.62$.



Gráfica 3: Desarrollo de DBP según el tiempo de administración de cafeína

Con respecto al desarrollo de DBP y la técnica de administración del tensoactivo, se observó que la técnica LISA disminuyó la incidencia de DBP casi un 50% comparado con la técnica de intubación directa ($p = 0.055$).

TABLA 11. DESARROLLO DE DBP SEGÚN TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN DEL SURFACTANTE

		<i>LISA</i>	<i>INSURE</i>	<i>Intubación</i>
DISPLASIA BRONCOPULMONAR	SI	2 (50%)	1 (50%)	33 (89.2%)
	NO	2 (50%)	1 (50%)	4 (10.8%)
	TOTAL	4 (100%)	2 (100%)	37 (100%)

DISCUSIÓN

La displasia broncopulmonar es considerada una enfermedad pulmonar crónica asociada a SDR y prematuridad principalmente, en el desarrollo de esta enfermedad contribuyen diferentes factores que pueden ayudar a prevenir el desarrollo de esta.

Actualmente observamos que la incidencia de nacimientos prematuros sigue en aumento, con supervivencia de recién nacidos con edades gestacionales más tempranas.

Dentro del estudio realizado se incluyeron algunas variables demográficas con la finalidad de identificar las características de los recién nacidos que desarrollaron displasia broncopulmonar y de esta forma describir los factores de riesgo que pueden influir en su desarrollo. Uno de ellos fue el sexo predominante en nuestro estudio se encontró un predominio del sexo femenino en un 53.5%, lo cual difiere a lo reportado por la literatura en la cual el sexo masculino es más propenso al desarrollo de SDR ⁽²⁾, esto debido a estudios realizados en animales en donde se encontró un mayor porcentaje de citoquinas proinflamatorias y una pérdida más severa de alveolarización y angiogénesis en los hombres ⁽¹⁸⁾.

Otro de las variables utilizadas fue la vía del nacimiento en donde la literatura reporta el aumento de cesáreas en un 80%, lo que coincide con lo que observamos en nuestro estudio con un predominio de cesáreas en un 82.3%, con una edad gestacional mínima atendida de 27 SDG, muy similar a la literatura donde se reportan mínimas de 25 a 26 SDG. ⁽²⁾

Como se sabe el esquema de maduración pulmonar es una de las estrategias utilizadas con la finalidad de disminuir el riesgo de SDR y la Displasia Broncopulmonar, en nuestro estudio encontramos que el 31.5% de nuestros paciente contaron con esquema de maduración completo y el 29.7% obtuvo un esquema incompleto de esteroides, con lo que podemos reportar que en efecto ha habido aumento en cuanto la administración de esteroides prenatales pero aún de forma incompleta, también pudimos observar que a pesar de presentar

esquema de maduración pulmonar no encontramos disminución de DBP, lo cual no coincide con lo reportado por Liggins and Howie en un estudio aleatorizado controlado en donde demuestran que el uso profiláctico de esteroide prenatal acelera la maduración pulmonar en el feto ocasionando disminución de SDR y como consecuencia menor riesgo en desarrollar DBP ⁽¹⁹⁾.

Uno de los objetivos de los diferentes manejos implementados a lo largo de los años en el manejo de DBP, se han enfocado en el menor uso de oxígeno suplementario en estos recién nacidos, ya que este es considerado como una de las causas más importantes de daño a nivel pulmonar, así como también una mayor estancia hospitalaria en nuestras instalaciones ocasionando mayor gasto de recursos a las instituciones y las familias de los recién nacidos.

En este estudio se realizó una comparación de los días de apoyo de oxígeno y el tiempo que cursaron con ventilación mecánica, encontrando de forma interesante que en nuestro grupo de estudio (en el cual se administró surfactante con budesonida), pudimos encontrar menor grado de Displasia Broncopulmonar grave con respecto al grupo control, aunque también observamos que entre los dos grupos, no encontramos diferencias significativas en cuanto a los días de uso de oxígeno y cambios gasométricos, en ambos grupos se presentaron cambios en la oxigenación por gasometría previo a la maniobra y posterior a la misma. Esto no coincide con algunos estudios en los cuales se reporta que la administración de budesonida con surfactante en comparación con la monoterapia, ocasionan menor días de uso de oxígeno y por lo tanto menor estancia hospitalaria.

En cuanto a la forma de administración del surfactante en este estudio encontramos que la forma más utilizada en nuestra unidad es la intubación directa, en un 86.7% en el grupo de estudio y un 84.6% en el grupo control, seguida de la técnica LISA con 6.7% vs 15.4% en el grupo de estudio y control respectivamente.

El consenso europeo de SDR 2019 refiere que la ventilación no invasiva y la administración de surfactante con técnicas menos invasivas son parte fundamental para disminuir el riesgo de DBP, ya que se le permite al recién nacido prematuro la

respiración espontánea con menores días de ventilación mecánica. Lo cual concuerda con nuestros resultados con el cual demostramos que la técnica LISA disminuye el riesgo de DBP en un 50% ⁽²⁰⁾, siendo esta una de las estrategias que más han contribuido a la disminución de incidencia de la enfermedad, por lo que se conveniente continuar la implementación de esta estrategia.

Una de las nuevas estrategias implementadas para la disminución de DBP es el uso de budesonida de manera combinada con el surfactante de administración intratraqueal con el fin también de disminuir los efectos adversos del esteroide como cuando se administra de manera sistémica, diversos estudios realizados por Yeh et y cols. han demostrado la seguridad de la combinación de budesonida y surfactante, reportando estabilidad bioquímica del compuesto sin alteración de ninguno de los componentes, así como también que al realizar combinación de estos compuestos encontramos una mayor estancia en los pulmones por más de 8 hrs y con menores efectos adversos ya que el esteroide no pasa a la circulación sistémica, implementando este compuesto como una estrategia de tratamiento para la disminución de DBP en los recién nacidos prematuros que requieran la administración de surfactante ⁽¹⁴⁾. En nuestra investigación encontramos que nuestro grupo de estudio tuvo un menor grado de DBP grave en un 37.5% vs 50% en el grupo control con lo que se demuestra que la combinación es una herramienta útil para la disminución del grado de DBP grave.

En cuanto a la relación del peso bajo al nacer y el riesgo de desarrollar DBP, pudimos encontrar en nuestro estudio que los pacientes tienen un riesgo de DBP de 94.4% en los menores de 1000 gramos y disminuyendo en un 66.7 % en los mayores de 1500grs, lo cual coincide con la literatura donde se menciona que el desarrollo de displasia broncopulmonar es inversamente proporcional al peso al nacimiento, así como también la presencia de restricción de crecimiento intrauterino es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de DBP , esto por presentar una reducción en el desarrollo pulmonar como resultado del reducción del crecimiento corporal ⁽¹⁷⁾.

Otra de las nuevas estrategias estudiadas para la disminución de DBP es el uso de cafeína en el cual algunos estudios realizados han demostrado que el uso temprano puede contribuir al menor desarrollo de DPB, en donde a 350 de 963 lactantes a los que se les asignó cafeína (36,3%) recibieron oxígeno suplementario a las 36 semanas posnatales, en comparación con 447 de 954 lactantes (46,9%) a los cuales no se les administró, demostrando que el uso de cafeína disminuía el tiempo de uso de oxígeno y como consecuencia el desarrollo de displasia broncopulmonar, con una dosis de impregnación de 20mg/kg/día ⁽⁷⁾, lo cual coincide con nuestros resultados obtenidos donde podemos demostrar que el uso de cafeína disminuye en un 12.2% el desarrollo de DBP, pudiendo observar que el uso temprano de cafeína causa un impacto importante en la prevención del desarrollo de la enfermedad ya que se observó que a los pacientes a los cuales se les administró la primera dosis de impregnación de 20mg/kg/día dentro de las primeras 24 hrs de vida reduce en un 13.8% el desarrollo de DBP en comparación con el grupo al cual se le administró de manera tardía, concluyendo que la administración dentro de las primeras 24 hrs de cafeína es efectiva en la reducción de incidencia de DBP.

Finalmente, la incidencia de Displasia broncopulmonar fue de un 80% con respecto a la presentada en el grupo control que se reportó en un 92.3%, observando una disminución de esta en los pacientes en los que se administró surfactante con budesonida, aun con una incidencia alta de nacimientos prematuros, lo cual puede ser atribuido al aumento importante de nacimientos prematuros en este año en nuestra unidad hospitalaria.

Por lo que podemos decir que el uso de esta estrategia para la disminución de una de las secuelas más importantes en los recién nacidos prematuros, ha tenido buenos resultados con respecto a la evolución ventilatoria y como consecuencia a la mejoría de la calidad de vida de los recién nacidos, por lo anterior es necesario continuar investigando estrategias para la disminución de esta.

CONCLUSIONES

- La incidencia de prematurez fue de 19.7%
- La administración de surfactante se realiza predominantemente a través de IOT, seguida de técnica LISA.
- La técnica InSuRE se utiliza cada vez menos
- La incidencia de DBP fue de 81.8%
- El uso de Budesonida/surfactante disminuyó la incidencia de DBP un 12.3% en comparación con la maniobra habitual.
- La técnica LISA disminuyó la incidencia de DBP aproximadamente 50%
- Hubo menor incidencia de DBP cuando se utilizó cafeína en forma temprana.
- El uso de Budesonida/surfactante disminuyó la incidencia de DBP Grave en un 12.5%.
- La edad gestacional, peso bajo, así como el uso de O_2 y ventilación mecánica fueron los principales factores de riesgo para el desarrollo de DBP en este estudio al igual que lo reportado en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsao S-HW 1. A. 1. Review Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia. Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital, College of Medicine, National Taiwan University; Taiwan, Int. J. Mol. Sci. 2020.
2. Bernard Thébaud^{1,2*}, Kara N. Goss³, Matthew Laughon⁴, Jeffrey A. Whitsett⁵, Steven H. Abman⁶, Robin H. Steinhorn⁷, Judy L. Aschner^{8,9}, Peter G. Davis. 2. Bronchopulmonary dysplasia. 1 Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Children’s Hospital of Eastern Ontario (CHEO) and CHEO Research Institute, Ottawa, Ontario, Canada.; 2019.
3. Tobias Muehlbacher * DBAMBB. 3. Review Evidence for the Management of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. Department of Neonatology, University Hospital Zurich, 8091 Zurich, Switzerland; 2021.
4. Haag y Dra. Virginia D’Alessandro, Dra Gabriela Bauer, Dra Hebe González Pena, Dr Fernando Vila, Dra Verónica Giubergia col. Follow-up of infants with bronchopulmonary dysplasia after NICU discharge. Part I: epidemiology, pathophysiology and clinical. Arch Argent Pediatr ; 2013.
5. Tsu F. Yeh^{1,2}, Chung M. Chen, Shou Y. Wu, Zahid Husan,cols. 10. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine ; 2016.
6. Berenice López-García,* Nilvia Ávalos Antonio,* Noé Belmar Díaz Gómez‡. 19. Incidencia de prematuros en el Hospital General Naval de Alta Especialidad 2015-2017. Departamento de Pediatría, Rev Sanid Milit Mex; Enero-Febrero 2018.
7. Chung-Ming Chena , Chien-Hsiang Changd , Chih-Hua Chaoe , Mei-Hui Wangf and Tsu-Fu Yehc. 11. Biophysical and chemical stability of surfactant/budesonide and the pulmonary distribution following intra-tracheal administration. Drug Delivery; 2019
8. Rohini Venkataraman MD, Majeeda Kamaluddeen MD, Shabih U. Hasan MD, FRCP, Helen Lee Robertson MLIS,Abhay Lodha. . Intratracheal Administration of Budesonide-Surfactant in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pediatric Pulmonology; 2017.
9. Luca Bonadies , Patrizia Zaramella , Andrea Porzionato, Giorgio Perilongo, Maurizio Muraca ,cols. Present and Future of Bronchopulmonary Dysplasia.

- Neonatal Intensive Care Unit, Department of Women’s and Children’s Health, University of Padova, 35128 Padova, Italy; J. Clin. Med. 2020.
10. Haag y Dra. Virginia D’Alessandro, Dra Gabriela Bauer, Dra Hebe González Pena, Dr Fernando Vila, Dra Verónica Giubergia col. Follow-up of infants with bronchopulmonary dysplasia after NICU discharge. Part I: epidemiology, pathophysiology and clinical. Arch Argent Pediatr ; 2013.
 11. Yan-yan ZHONG , Jin-chun LI, Ya-ling LIU , Xiao-bo ZHAO ,cols. 13. Early Intratracheal Administration of Corticosteroid and Pulmonary Surfactant for Preventing Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants with Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Meta-analysis. [Neonatal Intensive Care Unit, Hubei Maternity and Children’s Hospital, Wuhan]: Department of Pediatrics, Huazhong University of Science and Technology Hospital, Wuhan 430074, China ; Current Medical Science 2019
 12. Augusto Sola, MD,* Diana Fariña, MD,* Ramón Mir, MD,* Sergio Golombek. 7. Recomendaciones del VIII Consenso Clínico de SIBEN para la Displasia Broncopulmonar. Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN), Miami, FL † Regional Neonatal Center, Maria Fareri Children ’s Hospital. New York Medical College, Valhalla; 2020.
 13. Katelyn Roberts, Gretchen Stepanovich,Varsha Bhatt-Mehta,Steven M Donn. 9. New Pharmacologic Approaches to Bronchopulmonary Dysplasia. [Division of Neonatal-Perinatal Medicine]: University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; Journal of Experimental Pharmacology 2021.
 14. Doylea LW. 12. Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. [The Royal Women’s Hospital, Departments of Obstetrics and Gynaecology, and of Paediatrics]: The University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia; c Clinical Sciences, Murdoch Children’s Research Centre, Parkville, VIC, Australia, Neonatology ; 2021.
 15. Cindy T. McEvoy , Philip L. Ballard, Robert M. Ward , Joseph E. Rower, Rajan Wadhawan, cols. 16. Dose-escalation trial of budesonide in surfactant for prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age high-risk newborns. Department of Pediatrics, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA; 2 Department of Pediatrics, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA; 3 Department of Pediatrics, University of Utah, Salt Lake City; International Pediatric Research Foundation, Inc. 2020.

16. Noah H. Hillman , Matthew W. Kemp , Erin Fee , Judith Rittenschober-Böhm , Emily Royse, cols. 15. Budesonide with surfactant decreases systemic responses in mechanically ventilated preterm lambs exposed to fetal intra-amniotic lipopolysaccharide. [Division of Neonatology, Cardinal Glennon Children’s Hospital]: Saint Louis University, Saint Louis, MO 63104, USA; International Pediatric Research Foundation, Inc 2020.
17. Brandon Baer · Lynda McCaig· Cory Yamashita.. Exogenous Surfactant as a Pulmonary Delivery Vehicle for Budesonide In Vivo. Department of Physiology and Pharmacology, Western University, London, ON, Canada 2 Department of Medicine, Western University, London, ON, Canada; pulmonary delivery 2020.
18. Berenice López-García,* Nilvia Ávalos Antonio,* Noé Belmar Díaz Gómez‡. Incidencia de prematuros en el Hospital General Naval de Alta Especialidad 2015-2017. Departamento de Pediatría, Rev Sanid Milit Mex; Enero-Febrero 2018.
19. William E. Truog, MD,* Tamorah R. Lewis, MD, PhD,† Nicolas A. Bamat, MD, MSCE‡. Pharmacologic Management of Severe Bronchopulmonary Dysplasia. Division of Neonatology, Children’s Mercy-Kansas City and the Department of Pediatrics, University of Missouri-Kansas City School of Medicine, Kansas City; uly 2020.
20. David G. Sweeta Virgilio Carniellib Gorm Greisenc Mikko Hallmand Eren Ozeke Arjan te Pasf cols, European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update, Regional Neonatal Unit, Royal Maternity Hospital 274 Grosvenor Road Belfast BT12 6BB (UK), neonatology, 2019.

