

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

“Administración intratraqueal de Budesonida/Surfactante para prevenir la displasia broncopulmonar en neonatos: Revisión sistemática y meta-análisis”

Área de Investigación:
Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor (es):
Br. Mogollón Zapata, Fiorella Alexandra

Jurado Evaluador:
Presidente: Peralta Chávez, Víctor
Secretario: Cisneros Infantas, Luz Herminia
Vocal: Jara Morillo, Jorge Luis

Asesor:
Caballero Alvarado, José Antonio
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

Trujillo – Perú
2023

Fecha de sustentación: 2023/01/11

DEDICATORIA

Le dedico esta tesis primeramente a Dios por permitirme llevar a cabo mis metas y objetivos, por darme salud y fortaleza. Gracias por su amor infinito.

La dedico también a mis padres, que son siempre el soporte en mi vida.

A mi querida mami Geno, sus oraciones son mi fortaleza, gracias por creer en mi siempre.

A mis queridos abuelos Sara y Miguel en el cielo.

AGRADECIMIENTOS

A mis queridos padres Mery, Percy, mi hermano Leonardo y toda mi familia por su respaldo constante.

A mi asesor el Dr. José Caballero, por sus constantes enseñanzas para la mejora del trabajo de investigación.

A Joshuan Barboza por su constante apoyo para la realización del trabajo.

A los amigos Carla Amay, Vania Vera, Jhamile Rosales, Shirley Sánchez, Alejandro Soriano, Julith Colunche por su sincero respaldo en el tiempo de realización del trabajo.

A Anthony Carmen, por su ánimo, consejos y apoyo.

A Liliana Solf por todo el soporte emocional durante estos meses de redacción.

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia de la administración intratraqueal de budesonida/surfactante para prevenir la displasia broncopulmonar en neonatos prematuros.

Material y método:

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis siguiendo la lista de verificación PRISMA 2020. Se inició con búsquedas en 6 bases de datos diferentes usando términos claves o MESH. Después de las búsquedas electrónicas, se realizó la primera fase de selección, evaluando los títulos y los resúmenes, aplicando los criterios de inclusión y exclusión para cada resultado evaluado. Para evaluar el riesgo de sesgo se utilizó la herramienta de riesgo de sesgo (RoB) 2.0 de la Cochrane 2019. La calidad/certeza de la evidencia se evaluó mediante la metodología GRADE. La calidad de la evidencia se evaluó por resultado y se describió en tablas de resumen de resultados (SoF).

Resultados:

En esta revisión se incluyeron tres ensayos clínicos aleatorizados. Cuando se agruparon, los estudios encontraron que en los neonatos prematuros que utilizaron budesonida/surfactante tuvieron una reducción del 43% en el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar, en comparación con los que utilizaron solo surfactante RR 0.57; IC95% 0.46-0.71; $p < 0.00001$; $I^2 = 0\%$. Los datos de los desenlaces reingresos hospitalarios, secuelas neurológicas y estancia hospitalaria no se pudieron metaanalizar porque fueron encontrados en uno estudio. La certeza de evidencia fue moderada.

Conclusiones:

La budesonida más surfactante tiene un efecto significativo en la disminución de la incidencia de displasia broncopulmonar pero no en la mortalidad en pacientes prematuros

Palabras claves: Displasia broncopulmonar, Budesonida/surfactante, recién nacido prematuro.

Abstract:

Objective: To evaluate the efficacy of intratracheal administration of Budesonide/ surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia in preterm infants.

Methods:

A systematic review and meta-analysis was performed following the PRISMA 2020 checklist. It began with searches in 6 different databases using key terms or MESH. After the electronic searches, the first selection phase was carried out, evaluating the titles and abstracts, applying the inclusion and exclusion criteria for each evaluated result. To assess the risk of bias, the Cochrane 2019 risk of bias (RoB) 2.0 tool was used. The quality/certainty of the evidence was assessed using the GRADE methodology. The quality of the evidence is assessed by outcome and described in summary of results (SoF) tables.

Results:

Three randomized clinical trials were included in this review. When pooled, the studies found that preterm infants using budesonide/surfactant had a 43% reduced risk of developing bronchopulmonary dysplasia, compared with those using surfactant alone RR 0.57; 95%CI 0.46-0.71; $p < 0.00001$; $I^2 = 0\%$. The data on the outcomes hospital readmissions, neurological sequelae, and hospital stay could not be meta-analyzed because they were found in one study. The certainty of evidence was moderate.

Conclusion: Budesonide/ surfactant has a significant effect on objective outcomes, such as decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia; but hasn't on mortality in premature patients.

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia, Budesonide/surfactant, premature newborn.

ÍNDICE.

Resumen.....	4
Abstract	5
I. Introducción	7
II. Plan de Investigación.....	13
2.1. Enunciado del problema.	13
2.2. Objetivos.	13
2.3. Hipótesis.	13
2.4. Desenlaces.	14
III. Material y método.....	15
3.1. Objeto de estudio.	15
3.2. Muestra.....	15
3.3. Diseño de Estudio.	15
3.4. Variables.....	16
3.5. Definición Operacional.....	16
3.6. Procedimiento y Técnicas.....	18
3.7. Plan de análisis de casos.....	19
3.8. Aspectos éticos.	20
IV. Resultados.	21
V. Discusión.	35
VI. Conclusiones.	38
VII. Recomendaciones.	39
VIII. Bibliografía.....	40
IX. Anexos.....	44

I. Introducción

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) está causado por una deficiencia de surfactante pulmonar, necesario para reducir la tensión superficial en los alvéolos(1). Tras el nacimiento, el aumento de la tensión superficial, si no se trata, provoca un colapso progresivo de las vías respiratorias. La displasia broncopulmonar (DBP) es una de las complicaciones respiratorias crónicas más mortales en los recién nacidos prematuros tras el tratamiento del SDR(2).

La inflamación pulmonar y la lesión de las vías respiratorias debida a la ventilación mecánica de los recién nacidos muy prematuros contribuyen a la patogénesis de la displasia broncopulmonar (DBP). Casi el 50% de los recién nacidos extremadamente prematuros, que tienen el mayor riesgo de padecer DBP, necesitarán ser intubados en los primeros días de vida(3).

La patogénesis de la DBP es multifactorial, pero un componente importante es la inflamación resultante de eventos intrauterinos y de la hipoxia, hiperoxia, traumatismo por ventilación y/o infección postnatal en bebés susceptibles con pulmones inmaduros(4).

Existen pocas terapias eficaces y seguras para prevenir la DBP, que se asocia a complicaciones significativas en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y a un aumento de las exacerbaciones respiratorias, alteraciones de la función pulmonar y anomalías del neurodesarrollo tras el alta(5).

Los corticoides sistémicos postnatales (CPS) son potentes agentes antiinflamatorios y son una de las pocas terapias que han demostrado disminuir la gravedad de la DBP. Los corticosteroides pueden disminuir la inflamación pulmonar y reducir las tasas de DBP(6). Lamentablemente, el uso generalizado de altas dosis de dexametasona sistémica para disminuir la DBP se ha asociado

a resultados neurológicos anormales y su uso se limita ahora a los lactantes con mayor riesgo de DBP(7).

Debido a ello, es necesario encontrar una terapéutica que reduzca los eventos adversos sistémicos y al mismo tiempo conserve en los pulmones los efectos antiinflamatorios locales, ya que la administración de glucocorticoides inhalados es desafiante y los efectos son limitados(8)

La instilación intratraqueal se refiere a la aplicación directa del fármaco en el espacio alveolar y se considera una mejor manera de administrar corticosteroides por los menores efectos adversos sistémicos (9), sin embargo aún no forma parte de la práctica clínica y aún hay pocos estudios que aborden los riesgos y beneficios de este modo de administración (10).

Es crucial comprender la farmacología y las respuestas sistémicas de la budesónida, así como de la combinación surfactante y budesónida antes de su uso generalizado para disminuir la DPB. La budesónida tiene una afinidad 200 veces mayor por el receptor de glucocorticoides en relación con el cortisol (11), una potencia 10 veces mayor para reducir la liberación de citocinas proinflamatorias, buena absorción y persistencia (1). Debido a su condición altamente lipófila, se solubiliza rápidamente en los lípidos celulares de las vías respiratorias, ahí se produce la formación de ésteres de budesónida en el carbono 21- grupo hidroxilo, luego se desesterifican para la liberación lenta de budesónida libre, es por ello que se le considera superior a otros corticosteroides para la administración intratraqueal (12). Además, actúa a través de la absorción mucosa, puede llegar directamente al órgano diana, reducir la liberación de mediadores inflamatorios y por lo tanto reducir la lesión pulmonar(13)

En el caso de la budesónida asociada al surfactante; después de inyectar surfactante en la tráquea, se difunde rápidamente bajo la acción del gradiente de tensión en la superficie pulmonar. Esta fuerza de arrastre ayuda a que el fármaco se difunda y permite la administración precisa de pequeñas dosis de budesonida (14)

Recientemente se ha demostrado la existencia de niveles sistémicos elevados de budesonida a los 15 minutos del tratamiento con surfactante combinado con budesonida en ovejas pretérmino, <2% de la budesonida permaneció en los pulmones a las 24 horas(15).

En los recién nacidos prematuros, la budesónida combinada con el tratamiento con surfactante al nacer redujo la DBP en un 20% sin aumentar la mortalidad ni los resultados fisiológicos, neurológicos o cognitivos adversos (16)

Aun no hay una dosis estándar de budesonida o surfactante. La dosis de budesonida (0,25 mg/kg) utilizada en el presente estudio se diseñó para tener la mayor concentración de corticosteroide que no afectara a las propiedades de reducción de la tensión superficial del tensioactivo (8). Esta dosis ha sido eficaz para reducir la lesión pulmonar y la inflamación en ovejas pretérmino ventiladas con ventilación mecánica normal y nociva. Recientemente se demostró que la budesonida 0,25 mg/kg con surfactante se absorbe sistémicamente y altera cientos de genes en el hígado y el cerebro de los corderos(17).

Dosis más bajas de budesonida podrían proporcionar efectos benéficos similares en los pulmones, pero con menores efectos sistémicos(18).

En los resultados de un estudio se encontró que la mejor relación riesgo/beneficio de la terapia budesonida: surfactante se produjo a dosis de 0,025/0,05 mg/kg, que son de cinco a diez veces más bajas que las utilizadas

actualmente en los estudios clínicos(4). La frecuencia de la terapia que se utilizó en los estudios dependió de la evaluación de la condición del niño (14).

Los surfactantes derivados de animales pueden ser la opción más deseable en comparación de los sintéticos. Los más comunes son: Survanta o Curosurf (8)

1.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

El número de nacimientos prematuros ha aumentado en todo el mundo. Según la OMS calcula que casi 15 millones (11.1%) de los bebés del mundo nacen antes de cumplir las 37 semanas de gestación(19). En Latinoamérica (2014), se estima que nacieron 1 062 800 prematuros, aproximadamente el 9.8% del total de nacidos vivos en esta región fueron prematuros, (20). En el Perú, la tasa de prematuridad se ha mantenido relativamente estable, según el Instituto Materno perinatal con una tasa de 6.5% de todos los recién nacidos vivos de enero a octubre de 2022 se reportaron 27 382 nacimientos prematuros, lo que representa un aumento de 0.10% en comparación con el año 2021 según certificado de recién nacidos vivos(21), en La Libertad, la tasa de prematuros es de aproximadamente 7% de la población total de recién nacidos (22).

Los avances tecnológicos y conceptuales en los cuidados neonatales, incluido el uso rutinario de corticoides prenatales y las estrategias ventilatorias suaves en la era post-surfactante, han aumentado la supervivencia de los prematuros extremos; sin embargo, la incidencia de la displasia broncopulmonar (DBP) no ha disminuido(19).

La DBP, también conocida como enfermedad pulmonar crónica, es un trastorno respiratorio multifactorial y una secuela del síndrome de dificultad respiratoria

que se asocia al nacimiento prematuro(23). La DBP afecta al 10-40% de los niños nacidos con menos de 28 semanas de edad gestacional y con un peso inferior a 1.000g(24). Estudios realizados en Argentina Chile, Paraguay, Uruguay y Perú demuestran una prevalencia de 24.4%(25) En Perú (2017), registró una incidencia de DBP de 20.3% en recién nacidos menores de 1500gr(26).

Los prematuros que desarrollan una DBP son más propensos a padecer enfermedades respiratorias en las primeras etapas de su vida, lo que conlleva un mayor uso de la asistencia sanitaria, riesgo de muerte, reingresos hospitalarios y secuelas adversas a largo plazo en el ámbito pulmonar y del neurodesarrollo(27).

La inflamación pulmonar y las respuestas inmunitarias del huésped desempeñan un papel importante en la patogénesis de la DBP(28). Los glucocorticoides sistémicos se han utilizado para tratar y prevenir la DBP debido a su acción antiinflamatoria, pero se asocian a efectos adversos a corto y largo plazo, incluida la parálisis cerebral(29).

1.2 JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

El uso de corticoides sistémicos, aunado al surfactante, es una terapia novedosa y trascendente en los pacientes neonatales, para tratar y prevenir las complicaciones asociadas al síndrome de dificultad respiratoria, tales como la displasia broncopulmonar. La preocupación por la generalización de un tratamiento óptimo, para mejorar la toma de decisiones en la terapéutica de esta enfermedad, permite entender la factibilidad del estudio.

Este estudio es interesante, por la implicancia que tiene la realización de la síntesis de evidencia a través de las revisiones sistemáticas. Al existir una necesidad de tener una dirección específica en el tratamiento de la enfermedad de este tipo de pacientes tan vulnerables, surge la necesidad de generalizar el conocimiento ponderando los efectos individuales de los ensayos clínicos aleatorizados, materia prima de las revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Finalmente, para poder tener la mejor evidencia posible, se requiere de diseños de estudios con el mayor nivel en la jerarquía de evidencia científica. La realización de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, se ubican en este tipo de evidencia que se necesita.

II. Plan de Investigación

2.1. Enunciado del problema:

¿En recién nacidos prematuros, la administración intratraqueal de budesonida/surfactante es más eficaz en prevenir la displasia broncopulmonar, mortalidad comparada con el surfactante?

2.2. Objetivos:

2.2.1. Objetivo General:

Evaluar la eficacia de la administración intratraqueal de budesonida/surfactante para prevenir la displasia broncopulmonar en neonatos prematuros.

2.2.2. Específicos:

- Determinar la incidencia de displasia broncopulmonar, mortalidad, reingresos hospitalarios, secuelas neurológicas y estancia hospitalaria en neonatos prematuros que recibieron tratamiento intratraqueal de budesonida/surfactante.
- Determinar la incidencia de displasia broncopulmonar, mortalidad, reingresos hospitalarios, secuelas neurológicas y estancia hospitalaria en neonatos prematuros que recibieron surfactante.
- Comparar la incidencia de displasia broncopulmonar, mortalidad, reingresos hospitalarios, secuelas neurológicas y estancia hospitalaria en neonatos prematuros que recibieron tratamiento intratraqueal de budesonida/surfactante y surfactante.

2.3. Hipótesis:

H0: En recién nacidos prematuros, la administración intratraqueal de budesonida/surfactante no es más eficaz en prevenir la displasia broncopulmonar, mortalidad comparada con el surfactante.

H1: En recién nacidos prematuros, la administración intratraqueal de budesonida/surfactante es más eficaz en prevenir la displasia broncopulmonar, mortalidad comparada con el surfactante

2.4. Desenlaces

- El principal desenlace es el desarrollo de displasia pulmonar
- El desenlace secundario es mortalidad

III. Material y método.

3.1. Objeto de estudio:

Todos aquellos trabajos de investigación que cumplan con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión.

- Ensayos controlados aleatorizados (ECA)
- Pacientes neonatales con síndrome de dificultad respiratoria
- Estudios que evalúen budesonida/surfactante como intervención
- Tratamiento estándar como grupo de control

Criterios de exclusión

- Revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, actas de congresos, editoriales, informes de casos, series de casos, cartas al editor, resúmenes, reporte de casos, estudio comparativo, estudios de evaluación, estudios multicéntricos, estudios de casos y controles, estudios observacionales, estudios de cohorte.

3.2. Muestra:

No aplica

3.3. Diseño de estudio:

Este estudio corresponde a una investigación secundaria, tipo revisión sistemática y meta-análisis.

3.4. Variables:

Variables		Tipo	Escala de Medición	Indicador
Independiente	Budesonida/Surfactante	Categorica dicotomica	Nominal	Ensayos clinicos
Dependiente	Displasia Broncopulmonar	Categorica dicotomica	Nominal	Ensayos clinicos
	Mortalidad	Categorica dicotomica	Nominal	Ensayos clinicos
	Reingresos hospitalarios	Categorica dicotomica	Nominal	Ensayos clinicos
	Secuelas neurológicas	Categorica dicotomica	Nominal	Ensayos clinicos
	Estancia hospitalaria	Continua	Discreta	Ensayos clinicos
Interviniente	Edad	Continua	Discreta	Ensayos clinicos
	Genero	Categorica dicotomica	Nominal	Ensayos clinicos

3.5. Definición operacional de la variable

- **Budesonida/ Surfactante:**

Budesonida es un corticoesteroide utilizado en enfermedades de las vías respiratorias, con efecto antiinflamatorio local que tiene la capacidad 10 veces mayor de reducir la liberación de citocinas proinflamatorias(1).

Tiene una buena persistencia y absorción en los pulmones debido a su liberación lenta, y permanece principalmente en las vías respiratorias como ésteres de budesónida. Cuando se mezcla con el surfactante, este corticoesteroide se transporta por todo el pulmón distal donde se produce la simplificación alveolar de la displasia broncopulmonar(3).

- **Displasia broncopulmonar:**

También conocida como enfermedad pulmonar crónica, es un trastorno respiratorio multifactorial y secuela del síndrome de dificultad respiratoria causada por la ventilación mecánica y oxigenoterapia en los recién nacidos muy prematuros, asimismo la inflamación pulmonar y lesión de las vías respiratorias contribuyen a su patogenia(3,23,30).

- **Mortalidad:**

Tasa de muertes en la población estudiada durante el tiempo de duración de los ensayos clínicos.

- **Reingresos hospitalarios:**

Ingresar nuevamente al servicio de hospitalización después de haberse dado de alta del mismo.

- **Secuelas neurológicas:**

Se incluyeron: Disfunción neuromotora, que se clasificó como leve, moderada o grave (31); Deterioro del neurodesarrollo, que se definió como puntuación MDI (Índice de desarrollo mental) inferior a 70, puntuación PDI (índice de desarrollo psicomotor) inferior a 70; parálisis cerebral, ceguera bilateral o deficiencia auditiva bilateral a los 6-18 meses después(32).

- **Estancia hospitalaria:**

Cantidad de días que el recién nacido prematuro permaneció en el hospital.

- **Edad:**

Tiempo que ha vivido el recién nacido desde el inicio hasta el final de los ensayos clínicos aleatorizados

- **Género:**

Características biológicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer

3.6. Procedimientos y técnicas

a. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizaron búsquedas en Pubmed, Scopus, Web of Science, Embase, Ovid, biblioteca Cochrane usando términos claves o MESH. Los términos de búsqueda principales fueron ("surfactant and budesonide") y ("bronchopulmonary dysplasia"). No se realizaron restricciones con el idioma o fecha de publicación. Se realizó una estrategia de búsqueda exclusiva para cada base de datos (**Anexo 1**). Se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias de todos los estudios y artículos incluidos de revisión relevante para identificar otros ensayos potencialmente elegibles.

b. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Los autores (FMZ, JJB) realizaron la primera fase de selección, evaluando los títulos y los resúmenes después de las búsquedas electrónicas, aplicando los criterios de inclusión y justificando las razones de exclusión para cada resultado evaluado. En presencia de cualquier desacuerdo se resolvió mediante la consulta de un tercer autor de la revisión (JCA). Luego de esta fase se realizó la búsqueda de los textos completos de los estudios seleccionados, y se evaluaron teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Los estudios incluidos forman parte de la revisión sistemática y se procedió a la extracción de los datos.

c. EXTRACCIÓN DE DATOS

Dos autores, de forma independiente, extrajeron los datos utilizando hojas de cálculo de Excel previamente preparadas. De nuevo, las discrepancias se consultaron con otro autor (JCA). Se extrajeron los siguientes datos de cada estudio: autores, tipo de estudio, país, número de participantes, criterios de

selección, descripción de la intervención y el control, resultados primarios y secundarios.

d. ANÁLISIS DE RIESGO DE SESGO

Se utilizó la herramienta de riesgo de sesgo (RoB) 2.0 de la Cochrane 2019 para evaluar el riesgo de sesgo de los ECA incluidos en este estudio. Esta herramienta evaluó varios dominios de los que puede surgir el sesgo: proceso de aleatorización, desviaciones de las intervenciones previstas (efecto de la asignación a la intervención), datos de resultado que faltan, medición del resultado y selección del resultado informado. El riesgo de sesgo por dominio sigue un algoritmo para concluir la existencia de bajo riesgo, algunas preocupaciones o alto riesgo por dominio y por ensayo.

3.7. Plan de análisis de datos

- Metaanálisis

Se realizó metaanálisis de efectos aleatorios de varianza inversa que evaluó el efecto de la budesonida/surfactante frente al control en cuatro de los estudios que se incluyeron en la revisión sistemática. Los efectos de los metaanálisis se informaron como riesgos relativos (RR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Los IC de los efectos se ajustaron con el método de Hartung-Knapp, y la varianza entre estudios τ^2 se calculó con el método de Paule-Mandel. La heterogeneidad de los efectos entre los estudios se cuantificó con el estadístico I^2 (un $I^2 > 60\%$ significa alta heterogeneidad).

La p de la prueba de interacción $< 0,05$ indica una modificación del efecto. Se utilizó el metapaquete R 3.5.1 (www.r-project.org) para los meta-análisis.

La calidad/certeza de la evidencia se evaluó mediante la metodología GRADE, que abarca 5 aspectos: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación. La calidad de la evidencia se evaluó por resultado y se describirá en tablas de resumen de resultados (SoF); se utilizó GRADEpro GDT para crear las tablas SoF. La elaboración del informe siguió las directrices PRISMA.20.

3.8. Aspectos éticos:

Este estudio no necesitó validación ni aprobación por parte del Comité de ética, porque en él no participaron seres humanos, pues se trató de una revisión sistemática de información de carácter público y abierto.

IV. Resultados

El presente estudio de tipo revisión sistemática y meta-análisis el cual se realizó por medio de búsquedas en bases de datos de contenido académico usando términos claves o MESH.

a. Selección de estudios

Se encontraron 191 estudios publicados en las diferentes bases de datos, de las cuales se removieron 59 duplicados. De los 132 estudios restantes, se excluyeron 120 registros mediante título y resumen. Luego, se realizó la búsqueda de textos completos de los 12 artículos restantes y se excluyeron 9 artículos por criterios de elegibilidad. Los tres artículos restantes se incluyeron en la revisión sistemática (Figura 1)(9,14,31)

b. Características de los estudios incluidos

Los tres ensayos controlados aleatorizados fueron de fase 3, con un total de 515 pacientes enrolados, estos fueron ejecutados en Irán, Taiwán, Estados Unidos y China y las fechas de publicación variaron de 2016 a 2022. Dos de los estudios fueron unicéntricos (9,14) mientras que un solo estudio fue multicéntrico (31). Todos los estudios fueron simple ciego y consideraron dentro de sus criterios de inclusión a pacientes con edad gestacional menor a 30 semanas y un peso menor a 1500 gr. La población masculina incluida fue de 50.5% del total, de los cuales el 50.3% formaron parte de la intervención y el 50.8% formaron parte del control. La media de la edad en los pacientes que recibieron Budesonida/Surfactante fue de 27.5 semanas, mientras que en los pacientes que recibieron surfactante fue de 27.8 semanas (Tabla 1).

c. Riesgo de sesgo entre los ensayos clínicos incluidos

En el instrumento de evaluación del riesgo de sesgo RoB 2.0 de la Cochrane 2019 dos de los estudios obtuvieron un bajo riesgo de sesgo (14,31) mientras que en uno de los estudios incluidos obtuvo un alto riesgo de sesgo en el dominio proceso de aleatorización (9) **(Figura 2)**.

d. Efecto de la Budesonida/Surfactante en los desenlaces primarios y secundarios

Los resultados primarios fueron la incidencia de displasia broncopulmonar y mortalidad; los secundarios incluyeron estancia hospitalaria, secuela neurológica y reingresos hospitalarios.

El metaanálisis de los tres estudios incluidos (9,14,31) reveló que los neonatos prematuros que utilizaron budesonida/surfactante tuvieron una reducción del 43% en el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar, en comparación con los que utilizaron solo surfactante. (RR: 0.57; IC del 95%: 0.46 a 0.71; $p < 0.00001$; $I^2=0\%$) **(Figura 3)**.

Para el desenlace mortalidad se metaanalizaron dos de los estudios incluidos (9,31) y reveló que en los neonatos prematuros, no se puede afirmar que la budesonida/surfactante sea mejor que el uso de surfactante (RR 0.76; IC del 75% 0.46 a 1.25; $p=0.27$; $I^2=0\%$) **(Figura 4)**.

Los desenlaces estancia hospitalaria, reingresos hospitalarios y secuelas neurológicas no fueron metaanalizados porque se encontraron como datos aislados en un solo artículo o en el caso de reingresos hospitalarios que no se encontró en ninguno de los artículos, los Forest Plot son presentados para cumplir con los objetivos de forma teórica.

En el estudio (9) el grupo de neonatos prematuros que recibieron budesonida/surfactante presentó 6.40 días menos en el hospital en comparación con el grupo que recibió surfactante (SMD -6.40; IC: 95%: -12.86 a 0.06, $p < 0.05$). Aunque hay una limitación en esta afirmación por el intervalo de confianza en el límite superior (**Figura 5**).

Asimismo, en neonatos recién nacidos prematuros, el riesgo de presentar disfunción neuromotora en el grupo que recibieron surfactante fue 18% mayor en comparación con el grupo que recibió budesonida/surfactante (**Figura 6**).

En neonatos recién nacidos prematuros, el riesgo de presentar deterioro del neurodesarrollo en el grupo que recibieron budesonida/surfactante fue 22% menor en comparación con el grupo que recibió surfactante. Aunque no se puede afirmar categóricamente por el intervalo de confianza (**Figura 7**).

Finalmente, el desenlace reingresos hospitalarios se excluyó de los resultados por no encontrarse datos en ninguno de los artículos incluidos.

e. Análisis de certeza de evidencia (GRADE)

La tabla de certeza de evidencia GRADE describe los grados de recomendación según los desenlaces evaluados en la revisión sistemática.

Se describe que, en cuanto a la incidencia de displasia broncopulmonar, el riesgo relativo fue estadísticamente significativo. Si 1000 neonatos prematuros hubieran recibido Budesonida/Surfactante intratraqueal en lugar de surfactante, 221 menos hubieran desarrollado displasia broncopulmonar. Al ser la certeza de la evidencia moderada, es probable del impacto importante en el estimado global de futuros estudios que se realicen.

En cuanto al desenlace mortalidad, puesto que el RR no fue estadísticamente significativo, concluimos que la frecuencia de mortalidad fue similar en ambos grupos. Al ser la certeza de la evidencia moderada, es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en el estimado global (**Tabla 2**).

Figura 1.

Diagrama de flujo o búsqueda bibliográfica y selección de artículos

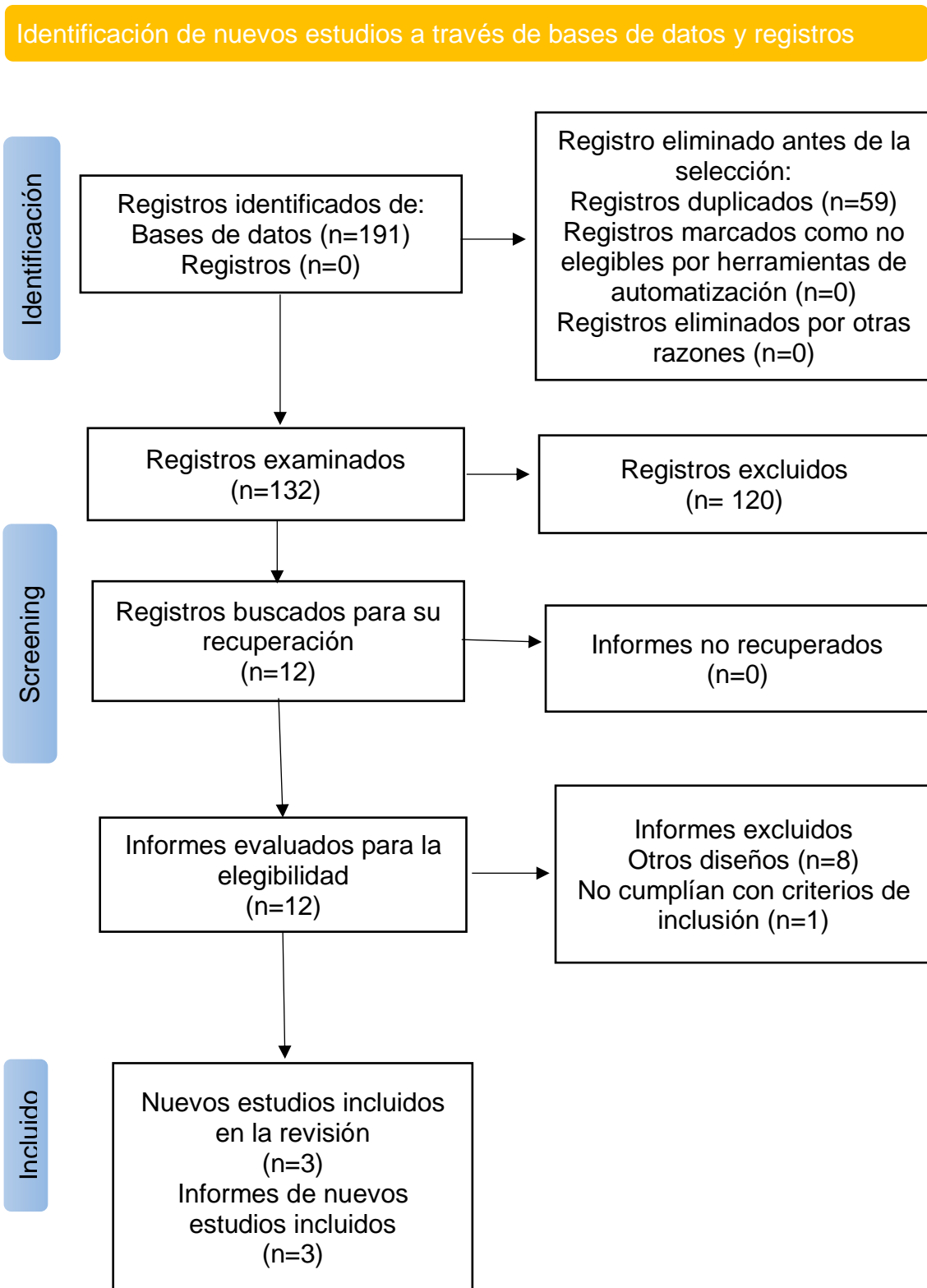


Tabla 1.

Características de los estudios incluidos

Autor	Año	País	Tipo de estudio	Criterios de selección	Nº participantes	Tipo de intervención	Tipo de control	Edad (media, SD)	Género masculino (%)	Displasia broncopulmonar (n, %)	Mortalidad (n, %)	Estancia hospitalaria (media, SD)	Secuela neurológica (n, %)
Gharehbaghi et al. (9)	20 21	Iran	ECA, fase 3, unicéntrico, simple ciego	Prematuros de nacimiento con edad de gestación <30 semanas y peso al nacer <1250 g que tuvieron SDR con requerimientos de FIO 2 superiores al 40% y necesitan terapia de reemplazo de surfactante	I: 64 C: 64	Budesonida+Surfactante	Surfactante	I: 28.2 (1.7) C: 28.4 (1.5)	I: 59.3 C: 62.5	I: 20 (31.3) E: 38 (59.4)	I: 6 (9.3) C: 9 (14)	I: 23,3(18,1) C: 29,7(19,2)	NR

Yeh et al. (31)	20 16	Taiwan, Estados Unidos	ECA, fase 3, multicéntrico, simple ciego	Peso al nacer inferior a 1.500 g, y evidencia radiográfica de síndrome de dificultad respiratoria grave	I: 131 C: 134	Budesonida+Surfactante	Surfactante	I: 26.5 (2.2) C: 26.8 (2.2)	I: 54.2 C: 53.7	I: 38 (29) E: 67 (50)	I: 17 (13) C: 22 (16)	NR	Disfunción neuromotora I: 23(27.1) C: 20(23,0)	Deterioro del neurodesarrollo I: 26 (30.6) C: 34 (39.1)
Meng Meng et al. (14)	20 22	China	ECA, fase 3, unicéntrico, simple ciego	Peso al nacer inferior a 1.500 g, y menor a 32 semanas	I: 62 C: 60	Budesonida+Surfactante	Surfactante	I: 29.3 (1.4) C: 29.6 (1.3)	I: 33 C: 32	I: 29 (47) C: 17 (28)	NR	NR	NR	

I: Intervención C: Control NR: No reporta ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado SD: Desviación estándar

Figura 2.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos






















<u>Unique ID</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
Gharehbaghi 2021							 Low risk
Yeh 2016							 Some concerns
Mengmeng 2022							 High risk
							D1 Randomisation process
							D2 Deviations from the intended interventions
							D3 Missing outcome data
							D4 Measurement of the outcome
							D5 Selection of the reported result

Figura 3

Forest plot por el efecto de Budesonida + Surfactante vs Surfactante en la incidencia de displasia broncopulmonar

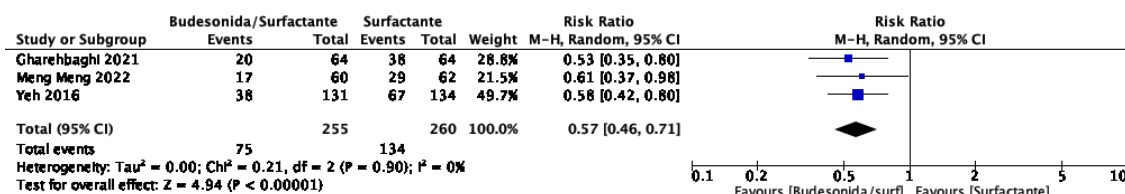


Figura 4.

Forest plot por el efecto de Budesonida + Surfactante vs Surfactante en la mortalidad

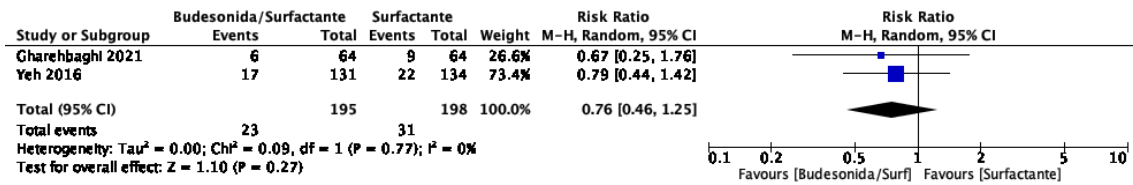


Figura 5.

Forest plot por el efecto de Budesonida + Surfactante vs Surfactante en la estancia hospitalaria

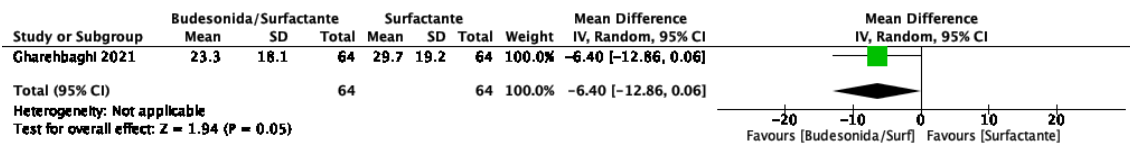


Figura 6.

Forest plot por el efecto de Budesonida + Surfactante vs Surfactante en la disfunción neuromotora

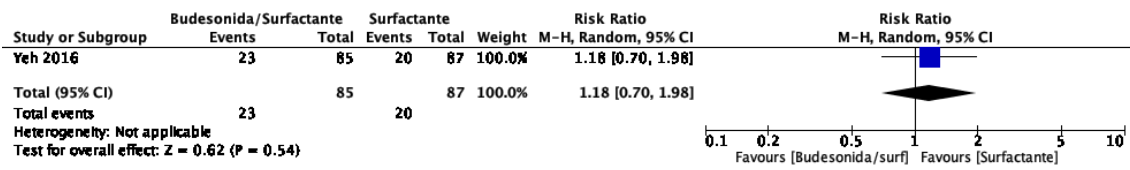


Figura 7.

Forest plot por el efecto de Budesonida + Surfactante vs Surfactante en el deterioro del neurodesarrollo

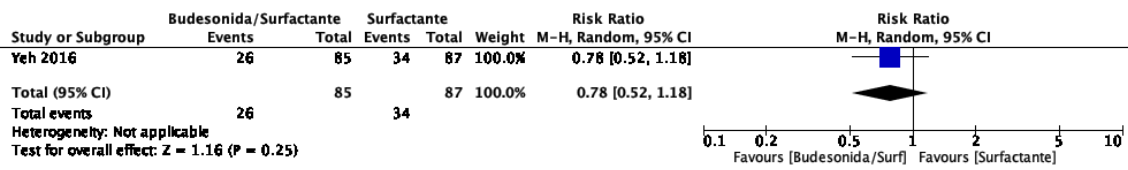


Tabla 2.

Resumen de resultados. Tabla SOF

Budesonida/Surfactante comparado con Surfactante para prevenir la displasia broncopulmonar en neonatos prematuros

Paciente o población: neonatos prematuros

Configuración:

Intervención: Budesonida/Surfactante

Comparación: Surfactante

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	Riesgo con Surfactante	Riesgo con Budesonida/Surfactante			
Displasia broncopulmonar (DBP)	515 por 1000	294 por 1000 (237 a 366)	RR 0.57 (0.46 a 0.71)	515 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado
Mortalidad	157 por 1000	119 por 1000 (72 a 196)	RR 0.76 (0.46 a 1.25)	393 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; **SMD:** Diferencia media estandarizada

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

V. Discusión

La administración intratraqueal de budesonida más surfactante tiene un efecto significativo en la disminución de la incidencia de displasia broncopulmonar en comparación con el surfactante, pero no en la mortalidad de pacientes prematuros lo que es coherente con nuestros resultados.

Los ensayos clínicos aleatorizados publicados han demostrado que la budesonida es eficaz para prevenir DBP, y explican que, en un pulmón estructuralmente joven, la falta de surfactantes, los daños mecánicos derivados de la ventilación mecánica prolongada, la infección y la inflamación, el oxígeno suplementario, la hiperoxia y las lesiones por oxidación, y la nutrición inadecuada son algunos de los factores relacionados con la etiología de la DBP(3).

Es posible plantear la hipótesis de que la extubación precoz de los niños prematuros nacidos de madres que tomaron corticosteroides prenatales (ANCS) fue el mecanismo de reducción de la DBP y del riesgo de muerte/DBP(14).

Existen varios métodos potenciales por los que los glucocorticoides podrían reducir la prevalencia de la DBP. El desarrollo del pulmón fetal se acelera con los ANCS, que también reducen la permeabilidad microvascular y mejoran la maduración estructural pulmonar(6). Estos resultados están mediados por los receptores de glucocorticoides que se encuentran en las células endoteliales vasculares bronquiales y en las células epiteliales de las vías respiratorias. Además, la administración de ANCS está relacionada con una disminución del tiempo que los recién nacidos prematuros necesitan ventilación mecánica y oxígeno adicional(30).

El riesgo de DBP aumenta tanto con la ventilación mecánica como con el aumento de oxígeno. La administración de budesonida intratraqueal dio lugar a una notable mejora del intercambio de gases y del índice de oxigenación, así como a una disminución del edema pulmonar, los shunts intrapulmonares y el recuento de neutrófilos pulmonares(33).

Tras la administración, la budesonida no unida se esterifica rápidamente. El ochenta por ciento de la budesonida radiomarcada en la tráquea y las vías respiratorias principales de las ratas se convierte en ésteres a los 20 minutos de la inhalación o la inyección intratraqueal(34). A continuación, la budesonida esterificada liberada gradualmente entra en las vías respiratorias. Cuando se administra por vía intratraqueal, esta característica de la budesonida prolonga tanto la duración de la acción en las vías respiratorias como la afinidad y la eficacia en los tejidos locales. Este proceso también puede reducir el peligro de efectos secundarios sistémicos, ya que se generan menos ésteres en el compartimento sistémico que en las vías respiratorias(17).

Los corticoesteroides prenatales (ANCS) y la budesonida, entre otros, tienen una acción antiinflamatoria directa e indirecta que puede contribuir a disminuir la prevalencia de la DBP. Así, los ANCS pueden dar lugar a una reducción de la cantidad de células inflamatorias de las vías respiratorias, así como de su activación. Dado que el 80% de la budesonida permanece en los pulmones durante ocho horas después del tratamiento y entre el 5% y el 10% hasta una semana, se prevé que tenga un impacto antiinflamatorio duradero en los pulmones(35).

La budesonida aumenta la expresión de varias proteínas antiinflamatorias al tiempo que suprime las citoquinas proinflamatorias, lo que contribuye a sus

acciones antiinflamatorias. Se ha demostrado que los glucocorticoides impulsan la producción de surfactante acelerando la síntesis de fosfatidilcolina del cuerpo laminar y cambiando su composición para que se parezca a la del surfactante generado por los recién nacidos a término(33).

Además, la budesonida promueve los agentes tensioactivos y la transcripción de los genes de las proteínas del surfactante SP-A y SP-B. Además, los fibroblastos pulmonares, las células musculares lisas vasculares pulmonares y las células musculares lisas bronquiales también se ven afectadas por las propiedades antiproliferativas de los glucocorticoides(34).

Un complejo de lipoproteínas denominado surfactante pulmonar disminuye la tensión superficial y favorece el transporte eficiente y constante de fluidos en los pulmones. Basándose en el Efecto Marangoni, un fenómeno en el que un gradiente de tensión superficial hace posible el movimiento de masa sobre una interfaz entre dos fluidos, el surfactante actúa eficazmente como transportador(4).

A través del proceso de convección, el surfactante administrado por vía intraqueal ayuda a la entrega de fármacos a la periferia del pulmón. El surfactante exógeno tiene la capacidad de ampliar las zonas atelectásicas, lo que hace posible que los fármacos se depositen con éxito en los pulmones, incluso donde se han colapsado(35).

Los efectos negativos de los corticoides postnatales sobre los resultados del neurodesarrollo en los niños prematuros siguen siendo motivo de preocupación, especialmente si se administran en los primeros días tras el nacimiento.

VI. Conclusiones

1. La budesónida/ surfactante es eficaz para prevenir la displasia broncopulmonar en neonatos prematuros reduciendo su riesgo en un 43%
2. No hay evidencia suficiente para afirmar que la administración intratraqueal de budesónida/surfactante sea más eficaz que el surfactante en reducir la mortalidad.
3. No hay evidencia suficiente para afirmar que la administración intratraqueal de budesónida/surfactante sea más eficaz que el surfactante en reducir la estancia hospitalaria.
4. No hay evidencia suficiente para afirmar que la administración intratraqueal de budesónida/surfactante sea más eficaz que el surfactante en reducir la disfunción neuromotora.
5. No hay evidencia suficiente para afirmar que la administración intratraqueal de budesónida/surfactante sea más eficaz que el surfactante en reducir el deterioro del neurodesarrollo.

VII. Recomendaciones

1. Se necesitan ensayos clínicos con un poder estadístico adecuado y una evaluación de la seguridad a largo plazo para confirmar los hallazgos antes de poder recomendar su uso rutinario de budesónida/surfactante.
2. Se recomienda realizar mayores estudios clínicos sobre la prevención de displasia broncopulmonar utilizando budesónida/surfactante, ya que no existe referencias de frecuencia de uso, dosis.
3. La administración de corticosteroides por instilación en las vías respiratorias todavía es considerada un área de investigación abierta, por lo que se recomienda realizar trabajos asociados a la misma.
4. Plantear estudios con mayor cantidad de participantes que inicien la administración de corticoides inmediatamente después del nacimiento, para evitar la respuesta inflamatoria pulmonar de los bebés.
5. Realizar estudios que incluya como desenlaces: retinopatía de la prematuridad, injuria cerebral, ductus arterioso, enterocolitis necrotizante que fueron evaluados en varios de los artículos revisados.

VIII. Bibliografía

1. Gharehbaghi MM, Mhalleti M, Ganji S, Yasrebinia S. The efficacy of intratracheal administration of surfactant and budesonide combination in the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *J Res Med Sci.* 27 de mayo de 2021;26:31.
2. Krajewski P, Pomianek T, Truszkowski K, Wieckowska K, Gorska M, Wielgos M. Respiratory distress syndrome in preterm infants: possible impact of surfactant application techniques. *Ginekologia Polska* [Internet]. 26 de enero de 2022 [citado 15 de agosto de 2022];0(0). Disponible en: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.a2021.0203
3. Anderson CD, Kothe TB, Josephsen JB, Sadiq FH, Burleyson N, Williams HL, et al. Budesonide mixed with surfactant did not affect neurodevelopmental outcomes at 6 or 18 months corrected age in observational cohorts. *J Perinatol.* julio de 2021;41(7):1681-9.
4. McEvoy CT, Ballard PL, Ward RM, Rower JE, Wadhawan R, Hudak ML, et al. Dose-escalation trial of budesonide in surfactant for prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age high-risk newborns (SASSIE). *Pediatr Res.* octubre de 2020;88(4):629-36.
5. Kothe TB, Sadiq FH, Burleyson N, Williams HL, Anderson C, Hillman NH. Surfactant and budesonide for respiratory distress syndrome: an observational study. *Pediatr Res.* abril de 2020;87(5):940-5.
6. Hillman NH, Kothe TB, Schmidt AF, Kemp MW, Royse E, Fee E, et al. Surfactant plus budesonide decreases lung and systemic responses to injurious ventilation in preterm sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 1 de enero de 2020;318(1):L41-8.
7. Hillman NH, Abugisisa L, Royse E, Fee E, Kemp MW, Kramer BW, et al. Dose of budesonide with surfactant affects lung and systemic inflammation after normal and injurious ventilation in preterm lambs. *Pediatr Res.* noviembre de 2020;88(5):726-32.
8. Chen CM, Chang CH, Chao CH, Wang MH, Yeh TF. Biophysical and chemical stability of surfactant/budesonide and the pulmonary distribution following intra-tracheal administration. *Drug Deliv.* diciembre de 2019;26(1):604-11.
9. Gharehbaghi MM, Ganji S, Mahalleti M. A Randomized Clinical Trial of Intratracheal Administration of Surfactant and Budesonide Combination in Comparison to Surfactant for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *Oman Med J.* julio de 2021;36(4):e289.
10. Bassler D. Inhalation or Instillation of Steroids for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology.* 2015;107(4):358-9.
11. Gie AG, Regin Y, Salaets T, Casiraghi C, Salomone F, Deprest J, et al. Intratracheal budesonide/surfactant attenuates hyperoxia-induced lung injury

- in preterm rabbits. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1 de diciembre de 2020;319(6):L949-56.
12. Kothe TB, Royse E, Kemp MW, Schmidt A, Salomone F, Saito M, et al. Effects of budesonide and surfactant in preterm fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1 de agosto de 2018;315(2):L193-201.
 13. Du FL, Dong WB, Zhang C, Li QP, Kang L, Lei XP, et al. Budesonide and Poractant Alfa prevent bronchopulmonary dysplasia via triggering SIRT1 signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. diciembre de 2019;23(24):11032-42.
 14. Liu MM, Ji L, Dong MY, Zhu XF, Wang HJ. Efficacy and safety of intratracheal administration of budesonide combined with pulmonary surfactant in preventing bronchopulmonary dysplasia: a prospective randomized controlled trial. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 15 de enero de 2022;24(1):78-84.
 15. Rower JE, Anderson DJ, Sherwin CM, Reilly CA, Ballard PL, McEvoy CT, et al. Development and validation of an assay for quantifying budesonide in dried blood spots collected from extremely low gestational age neonates. *J Pharm Biomed Anal*. 15 de abril de 2019;167:7-14.
 16. Chiu HY, Chu SM, Lin HY, Tsai ML, Chen YT, Lin HC. Evidence base multi-discipline critical strategies toward better tomorrow for very preterm infants. *Pediatrics & Neonatology*. agosto de 2020;61(4):371-7.
 17. Rüegger CM, Bassler D. Alternatives to systemic postnatal corticosteroids: Inhaled, nebulized and intratracheal. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. junio de 2019;24(3):207-12.
 18. Zhang ZQ, Zhong Y, Huang XM, Du LZ. Airway administration of corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Pulm Med*. 15 de diciembre de 2017;17(1):207.
 19. Nacimientos prematuros [Internet]. [citado 16 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
 20. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*. 1 de enero de 2019;7(1):e37-46.
 21. Nacimientos prematuros en el Perú se incrementan a 6.89 % en lo que va del 2022 [Internet]. [citado 29 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/668468-nacimientos-prematuros-en-el-peru-se-incrementan-a-6-89-en-lo-que-va-del-2022>
 22. 28.pdf [Internet]. [citado 30 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/28.pdf>

23. Strueby L, Thébaud B. Novel therapeutics for bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* junio de 2018;30(3):378-83.
24. Bancalari E, Jain D, Jobe AH. Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Are Intratracheal Steroids with Surfactant a Magic Bullet? *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de enero de 2016;193(1):12-3.
25. Factores de riesgo y displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer | Zavaleta-Gutierrez | *Revista Cubana de Pediatría* [Internet]. [citado 30 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/600/256>
26. ATENCIÓN DEL RECIÉN NACIDO CON DISPLASIA BRONCOPULMONAR.pdf [Internet]. [citado 30 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://portal.hrc.gob.pe/sites/default/files/ATENCI%C3%93N%20DEL%20RECI%C3%89N%20NACIDO%20CON%20DISPLASIA%20BRONCOPULMONAR.pdf>
27. Zecchi R, Franceschi P, Tigli L, Pioselli B, Mileo V, Murgia X, et al. Surfactant-Assisted Distal Pulmonary Distribution of Budesonide Revealed by Mass Spectrometry Imaging. *Pharmaceutics.* 12 de junio de 2021;13(6):868.
28. Xu H, Xu P. [Efficacy analysis of different pulmonary surfactants in premature infants with respiratory distress syndrome]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* febrero de 2021;33(2):174-9.
29. Moschino L, Nardo D, Bonadies L, Stocchero M, Res G, Priante E, et al. Intratracheal surfactant/budesonide versus surfactant alone: Comparison of two consecutive cohorts of extremely preterm infants. *Pediatr Pulmonol.* julio de 2021;56(7):2114-24.
30. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med.* 15 de octubre de 2015;373(16):1497-506.
31. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de enero de 2016;193(1):86-95.
32. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. *JAMA.* 17 de noviembre de 2004;292(19):2357-65.
33. Dani C. Intratracheal Budesonide/Surfactant for Preventing Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* julio de 2016;194(1):123-123.
34. Barrette AM, Roberts JK, Chapin C, Egan EA, Segal MR, Oses-Prieto JA, et al. Antiinflammatory Effects of Budesonide in Human Fetal Lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* noviembre de 2016;55(5):623-32.

35. Engle WA, and the Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-Replacement Therapy for Respiratory Distress in the Preterm and Term Neonate. *Pediatrics*. 1 de febrero de 2008;121(2):419-32.

IX. Anexos

ANEXO 1

TERMINOS PARA ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

BASE	ESTRATEGIA	RESULTADOS
PUBMED	<p>#1 ("Agents, Surface-Active" OR "Surface Active Agent" OR "Active Agent, Surface" OR "Agent, Surface Active" OR "Surface Active Agents" OR "Active Agents, Surface" OR "Agents, Surface Active" OR "Surface-Active Agent" OR "Agent, Surface-Active" OR "Tensides" OR "Tenside" OR "Surfactants" OR "Surfactant" OR "Amphiphilic Agents" OR "Agents, Amphiphilic") #2 (Budesonide OR "Budesonide, (S)-Isomer" OR "Pulmicort" OR "Rhinocort" OR "Budesonide, (R)- Isomer" OR "Horacort") #3 ("Bronchopulmonary dysplasia") #4: ("Randomized Controlled Trial" OR "Randomised Controlled Trial" OR "Clinical Trials, Randomized" OR "Trials, Randomized Clinical" OR "Controlled Clinical Trials, Randomized" OR "controlled clinical trial" OR "clinical trial") #5: #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	9
SCOPUS	<p>"#1 TITLE-ABS-KEY ("Agents, Surface-Active" OR "Surface Active Agent" OR "Active Agent, Surface" OR "Agent, Surface Active" OR "Surface Active Agents" OR "Active Agents, Surface" OR "Agents, Surface Active" OR "Surface-Active Agent" OR "Agent, Surface-Active" OR "Tensides" OR "Tenside" OR "Surfactants" OR "Surfactant" OR "Amphiphilic Agents" OR "Agents, Amphiphilic") #2 TITLE-ABS-KEY (Budesonide OR "Budesonide, (S)- Isomer" OR "Pulmicort" OR "Rhinocort" OR "Budesonide, (R)-Isomer" OR "Horacort") #3 TITLE-ABS-KEY ("Bronchopulmonary dysplasia") #4: TITLE-ABS-KEY ("Randomized Controlled Trial" OR "Randomised Controlled Trial" OR "Clinical Trials, Randomized" OR "Trials, Randomized Clinical" OR "Controlled Clinical Trials, Randomized" OR "controlled clinical trial" OR "clinical trial") #5: #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	37

WOS	<p>#1 (“Agents, Surface-Active” OR “Surface Active Agent” OR “Active Agent, Surface” OR “Agent, Surface Active” OR “Surface Active Agents” OR “Active Agents, Surface” OR “Agents, Surface Active” OR “Surface-Active Agent” OR “Agent, Surface-Active” OR “Tensides” OR “Tenside” OR “Surfactants” OR “Surfactant” OR “Amphiphilic Agents” OR “Agents, Amphiphilic”) #2 (Budesonide OR “Budesonide, (S)-Isomer” OR “Pulmicort” OR “Rhinocort” OR “Budesonide, (R)- Isomer” OR “Horacort”) #3 (“Bronchopulmonary dysplasia”) #4: (“Randomized Controlled Trial” OR “Randomised Controlled Trial” OR “Clinical Trials, Randomized” OR “Trials, Randomized Clinical” OR “Controlled Clinical Trials, Randomized” OR “controlled clinical trial” OR “clinical trial”) #5: #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	7
EMBASE	<p>#1: 'surfactant'/exp OR 'surfactant' #2: 'budesonide' #3: 'lung dysplasia' #4: #1 AND #2 AND #3</p>	99
OVID	<p>#1: Surfactant.mp. or Surface-Active Agents/ #2: Budesonide, Formoterol Fumarate Drug Combination/ or Budesonide/ or Budesonide.mp. #3: Bronchopulmonary dysplasia.mp. or Bronchopulmonary Dysplasia/ #4: Randomized Controlled Trial.mp. or Randomized Controlled Trial/ #5: #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	4
Cochrane	<p>#1: “surfactant” or “surface-active agents” #2: “budesonide” #3: “bronchopulmonary dysplasia” #4: #1 AND #2 AND #3</p>	31