

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

MEDICINA Y CIRUGIA

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Medicina y Cirugía*

**USO DEL SURFACTANTE Y BUDESONIDA
EN NEONATOS CON DISTRÉS
RESPIRATORIO RELACIONADO CON LOS
BENEFICIOS PARA LA SALUD. REVISIÓN
SISTEMÁTICA 2019 - 2024**

NAZARETH RAMOS TENCIO

FEBRERO, 2025

Tabla de contenido

INDICE DE TABLAS.....	6
DEDICATORIA.....	7
AGRADECIMIENTO.....	7
RESUMEN	8
CAPÍTULO I.....	10
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	10
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	11
<i>1.1.1 Antecedentes del problema</i>	<i>11</i>
<i>1.1.2 Delimitación del problema.....</i>	<i>13</i>
<i>1.1.3 Justificación</i>	<i>13</i>
1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	15
<i>1.1.4 Objetivo general</i>	<i>15</i>
<i>1.1.5 Objetivos específicos</i>	<i>15</i>
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES	15
<i>1.1.6 Alcances.....</i>	<i>15</i>
<i>1.1.7 Limitaciones</i>	<i>16</i>
CAPÍTULO II.....	18
MARCO TEÓRICO	18
2. EL CONTEXTO TEÓRICO - CONCEPTUAL.....	19
2.1 NEONATOS.....	19
2.2 SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO	19
<i>2.2.1 Etiología y factores de riesgo.....</i>	<i>19</i>
<i>2.2.2 Epidemiología.....</i>	<i>19</i>
<i>2.2.3 Fisiopatología.....</i>	<i>20</i>

2.2.4	<i>Evaluación y diagnóstico</i>	21
2.2.5	<i>Cuadro clínico</i>	22
2.2.6	<i>Manejo y tratamientos</i>	22
2.2.7	<i>Complicaciones</i>	24
2.3	FACTOR SURFACTANTE	24
2.4	BUDESONIDA	26
2.5	BENEFICIOS PARA LA SALUD DEL NEONATO	26
CAPÍTULO III		29
MARCO METODOLÓGICO		29
3.1	ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN	30
3.2	TIPO DE INVESTIGACIÓN	30
3.3	UNIDADES DE ANALISIS U OBJETOS DE ESTUDIO	30
3.3.1	<i>Área de estudio</i>	31
3.3.2	<i>Fuentes de información</i>	31
3.3.3	<i>Población</i>	31
3.3.4	<i>Muestra</i>	31
3.3.5	<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	33
3.4	INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	34
3.5	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.	34
3.6	PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	35
3.7	ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS	41
3.8	ANÁLISIS DE DATOS	41
CAPÍTULO IV		42
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS		42
4.1	GENERALIDADES	43
4.2	PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	43

4.3	LISTADO DE ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA INVESTIGACIÓN Y SUS DESCRIPCIONES	
		43
4.3.1	<i>Combinación de budesonida y surfactante para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros.....</i>	43
4.3.2	<i>Evaluación de la eficacia de la budesonida combinada con tensioactivos pulmonares en el síndrome de dificultad respiratoria neonatal mediante ecografía pulmonar.....</i>	46
4.3.3	<i>Metaanálisis de la eficacia de los tensioactivos pulmonares combinados con budesonida para la prevención de la displasia broncopulmonar.....</i>	48
4.3.4	<i>El impacto de la administración combinada de tensioactivo y budesonida intratraqueal en comparación con el surfactante solo en la displasia broncopulmonar (TLP) y la tasa de mortalidad en bebés prematuros con síndrome de dificultad respiratoria: un ensayo clínico aleatorio simple ciego.....</i>	50
4.3.5	<i>Surfactante y budesonida para el síndrome de dificultad respiratoria: un estudio observacional</i>	52
4.3.6	<i>Una revisión sistemática y un metanálisis del tensioactivo pulmonar combinado con budesonida en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal.....</i>	54
4.3.7	<i>Budesonida intratraqueal mezclada con tensioactivo para bebés extremadamente prematuros: El ensayo clínico aleatorizado PLUSS.....</i>	56
4.3.8	<i>Uso de budesonida asociado con un tensioactivo pulmonar para prevenir la displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros - Una revisión sistemática.....</i>	58
4.3.9	<i>Surfactante pulmonar combinado con budesonida en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal.....</i>	61
4.3.10	<i>Terapia combinada con tensioactivo endotraqueal y budesonida en el síndrome de dificultad respiratoria aguda neonatal debido a la sepsis de inicio tardío.....</i>	62
	CAPITULO V.....	64
	DISCUSION E INTERTPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	64
5.1	RESUMEN DE LOS RESULTADOS PRINCIPALES.....	65
5.1.1	<i>Beneficios del uso de factor surfactante y budesónida en el síndrome de distrés respiratorio.....</i>	<i>65</i>

5.1.2	<i>Factores asociados que llevan a la población neonatal a presentar síndrome de distrés respiratorio.</i>	65
5.1.3	<i>Relación entre el uso de factor surfactante y budesónida en neonatos con distrés respiratorio con beneficios para la salud</i>	66
CAPITULO VI		68
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		68
6.1	CONCLUSIONES	69
6.2	RECOMENDACIONES	71
BIBLIOGRAFÍA		73

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	33
Tabla 2.....	36
Tabla 3.....	36
Tabla 4	37
Tabla 5.....	37
Tabla 6.....	38
Tabla 7	39
Tabla 8	39
Tabla 9.....	40
Tabla 10	40

DEDICATORIA

Le dedico este trabajo a mi familia, a mis padres que me han apoyado en todo momento y me ha impulsado a continuar mis estudios, a mi hijo por ser mi motor y mi fuerza para seguir adelante, también a mi esposo y compañero por ayudarme en todo lo que está a su alcance y nunca dejarme sola, han hecho que todo esto fuera posible.

AGRADECIMIENTO

Agradezco primeramente a Dios por darme la fuerza y sabiduría necesarias para culminar esta etapa. A mis padres por su amor incondicional, sus sacrificios y su apoyo desde el primer día en cada etapa de mi vida. A mi hijo, Samuel por ser el motor de mi vida, por darle sentido a mis esfuerzos y recordarme día a día la importancia de ser un ejemplo de constancia y superación. A mi esposo, Kevin por ser mi compañero fiel durante todo este proceso, por creer en mí y por celebrar junto a mí cada logro como si fuera suyo.

RESUMEN

El síndrome de distrés respiratorio (SDR) neonatal constituye una de las principales causas de morbimortalidad en recién nacidos prematuros, siendo la deficiencia de factor surfactante la causa fundamental de esta condición. En los últimos años, la combinación del surfactante pulmonar con corticosteroides, como la budesonida, ha despertado interés por su potencial para reducir la inflamación pulmonar y prevenir complicaciones respiratorias graves como la displasia broncopulmonar (DBP).

El presente trabajo corresponde a una revisión sistemática cuyo objetivo fue determinar el uso del factor surfactante y la budesonida en neonatos con distrés respiratorio, relacionado con los beneficios para la salud, durante el período comprendido entre 2019 y 2024. Se utilizó el enfoque PRISMA para la búsqueda, selección y evaluación de datos científicos en fuentes como PubMed, SciELO, EBSCO, Google Académico y Ovid, eligiendo diez investigaciones que se ajustaban a los criterios de inclusión definidos.

Los hallazgos demuestran que la asociación de surfactante y budesonida tiene efectos clínicamente positivos, incluyendo una disminución en la frecuencia y gravedad de la displasia broncopulmonar, menor requerimiento de ventilación mecánica invasiva, acortamiento del tiempo de estancia hospitalaria y una recuperación respiratoria más ágil, sin aumento notable en eventos adversos. Sin embargo, ciertos estudios multicéntricos recientes, como el ensayo PLUSS (2024), no mostraron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico en la supervivencia sin DBP, lo que indica la necesidad de realizar investigaciones más amplias y con seguimientos a largo plazo.

Se determina que la mezcla de surfactante y budesonida administrada por vía intratraqueal representa una opción terapéutica viable y esperanzadora para tratar el síndrome de dificultad

respiratoria en neonatos, con la capacidad de mejorar la función respiratoria y reducir la morbilidad relacionada. Los resultados de esta revisión proporcionan datos científicos significativos que respaldan el fortalecimiento de los protocolos clínicos en las unidades de cuidados intensivos neonatales y mejoran la atención integral de los recién nacidos prematuros.

Palabras clave: surfactante pulmonar, budesonida, síndrome de distrés respiratorio, displasia broncopulmonar, neonatos, revisión sistemática.

CAPÍTULO I
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1.1 Antecedentes del problema

A nivel nacional e internacional, el distrés respiratorio en recién nacidos puede tener diversas causas, siendo las más frecuentes el síndrome de membrana hialina y la taquipnea transitoria del recién nacido. Estas condiciones, si no se detectan y tratan a tiempo, pueden progresar y desencadenar una insuficiencia respiratoria neonatal, especialmente en casos donde existe una deficiencia del factor surfactante, vital para la función pulmonar.

En Costa Rica, el manejo de esta condición incluye el uso de soporte respiratorio, ya sea invasivo o no invasivo, combinado con corticosteroides administrados antes o después del nacimiento, dependiendo del caso. Es fundamental tener presente que cada neonato requiere un abordaje individualizado, por lo que el tratamiento debe ajustarse cuidadosamente a las necesidades clínicas específicas de cada paciente, garantizando así la mejor oportunidad de recuperación.

A nivel internacional existen diversos estudios realizados como lo es en Estados Unidos donde se evaluó la seguridad y efectividad de combinar surfactante con budesonida en recién nacidos con síndrome de distrés respiratorio, un peso igual o menor a 1250 gramos y que no presentaban una buena respuesta al soporte respiratorio no invasivo. Los resultados mostraron beneficios importantes, tales como una disminución en la gravedad de la displasia broncopulmonar, menor necesidad de ventilación mecánica, y una recuperación respiratoria más rápida en esta población.

De igual manera, otro ensayo clínico desarrollado en el mismo país investigó la administración intratraqueal de dosis bajas de budesonida junto con surfactante en neonatos con edad gestacional extremadamente baja. Con el objetivo de lograr determinar cuál es la dosis más

segura y eficaz de ambos fármacos para reducir, e idealmente prevenir, la aparición de displasia broncopulmonar.

Por otro lado, en Egipto se realizó un estudio clínico controlado, aleatorizado y doble ciego para determinar si la aplicación de la budesonida de manera inhalada produce una mejora significativa a nivel clínico de los pacientes, su estancia hospitalaria y la necesidad de ventilación mecánica en comparación con aquellos pacientes que no lo reciben, concluyendo en que esta forma de aplicar la budesonida podría convertirse en una alternativa terapéutica eficaz y segura.

En Europa, miembros de la Sociedad Europea de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales realizaron una revisión exhaustiva de estudios clínicos y preclínicos para crear un consenso y de esta forma proporcionar distintas reglas científicas para las futuras elaboraciones de estudios que evalúen la eficacia del factor surfactante en el síndrome de distrés respiratorio, planteándolo como una posible terapia para la población neonatal.

En Ecuador, se realizó una revisión detallada sobre los factores etiológicos y clínicos del SDR, resaltando su alta incidencia en neonatos prematuros y la necesidad de un manejo multidisciplinario. Este estudio permite comprender la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del SDR, así como sus implicaciones en la morbimortalidad neonatal.

Por último, tanto en Irán como en Australia se elaboraron ensayos clínicos que buscaban determinar si el uso combinado de budesonida con factor surfactante administrado vía intratraqueal presentaba una mejora en el pronóstico respiratorio y en la tasa de prematuros que presenten displasia broncopulmonar, con el fin de prevenir secuelas y reducir la tasa de

mortalidad por displasia broncopulmonar en prematuros que presenten síndrome de distrés respiratorio

1.1.2 Delimitación del problema

La revisión se basa en la búsqueda de artículos científicos centrados en neonatos diagnosticados con síndrome de distrés respiratorio agudo. Sin hacer ninguna exclusión con respecto a su etnia o raza. En el periodo de 2019 a 2024. Este trabajo no se limita a una localización geográfica específica, se incluyen estudios de diferentes países lo cual permite evidenciar la seguridad, complicaciones y efectividad del uso de surfactante y budesonida en esta población específicamente.

1.1.3 Justificación

El uso combinado de factor surfactante y budesonida en el tratamiento de neonatos con distrés respiratorio agudo comprende un tema importante a nivel nacional e internacional debido a que facilita una oportunidad para reducir la mortalidad y brindar una mejor calidad de vida para los pacientes pediátricos, disminuyendo las posibles complicaciones que conlleva el síndrome de distrés respiratorio como lo es la displasia broncopulmonar.

El ensayo clínico “Prevención de Enfermedades Pulmonares con Surfactante y Esteroides”, PLUSS por sus siglas en inglés, el cual se centró en determinar si en neonatos prematuros que se les administrara surfactante junto con budesonida durante sus primeras 48 horas de vida, en comparación con neonatos que solo recibieron surfactante presentarían una mejora en la calidad de vida libre de DBP. Se contó con un total de 1059 lactantes de alrededor de 25 semanas de edad gestacional y un peso de aproximadamente 775g; divididos en 524 pacientes que se trataron con budesonida y surfactante y otros 535 pacientes que únicamente recibieron

surfactante, dando como resultado que un 25,6% y un 22,6% respectivamente presentaran una supervivencia libre de DBP y para las 36 semanas de edad postmenstrual un 69,3% de los neonatos tratados con budesonida y surfactante se diagnosticó con DBP, mientras que un 71,9% de los neonatos tratados únicamente con surfactante asociaron DBP. (Manley et al., 2024)

Estudiar este tema es esencial para valorar si la combinación de estos dos medicamentos puede producir un mejor resultado a nivel de mortalidad y morbilidad en la población pediátrica que sufre de distrés respiratorio, así como generar una reducción en el tiempo de uso de ventilación mecánica asistida y disminuir las complicaciones a largo plazo en los neonatos.

El estudio de este tema proporciona una evaluación detallada de la efectividad y seguridad del uso conjunto de surfactante y budesonida, lo que conlleva a una mejora significativa en el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio. Además, podría ayudar a mejorar los protocolos de tratamiento en unidades neonatales ya que al ser una revisión sistemática de los estudios entre 2019 y 2024, procura mostrar una visión actualizada de los avances en este campo.

Los principales beneficiarios de este estudio son aquellos neonatos afectados por síndrome de distrés respiratorio, debido a que los resultados de esta investigación pueden resultar en tratamientos más eficaces y seguros. Así mismo los profesionales de la salud, como pediatras, neonatólogos y terapeutas respiratorios, también tienen beneficio, esto porque contarán con información más precisa y actualizada para tomar decisiones clínicas informadas.

Se busca mejorar las perspectivas de salud a largo plazo para los neonatos que sufren de distrés respiratorio, así como proporcionar a la comunidad médica herramientas terapéuticas más

eficaces, para de esta manera reducir el riesgo de displasia broncopulmonar y otras secuelas a largo plazo.

1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cual es el uso del factor surfactante y budesonida en neonatos con distrés respiratorio relacionado con beneficios para la salud?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.1.4 Objetivo general

Determinar el uso del factor surfactante y budesonida en neonatos con distrés respiratorio relacionado con beneficios para la salud.

1.1.5 Objetivos específicos

1. Señalar los beneficios del uso de factor surfactante y budesonida en el síndrome de distrés respiratorio.
2. Determinar los factores asociados que llevan a la población neonatal a presentar síndrome de distrés respiratorio.
3. Relacionar el uso de factor surfactante y budesonida en neonatos con distrés respiratorio con beneficios para la salud.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.1.6 Alcances

El presente estudio tiene como alcance principal evaluar la evidencia científica existente sobre el uso combinado del factor surfactante y la budesonida en la salud de neonatos diagnosticados

con síndrome de distrés respiratorio, durante el período comprendido entre 2019 y 2024. Mediante una revisión sistemática de la literatura, se recopila y evalúa información de bases de datos internacionales reconocidas, como PubMed, SciELO, EBSCO, Google Académico y Ovid, con el propósito de determinar los beneficios, eficacia y seguridad de esta terapia combinada.

El estudio busca ofrecer una visión actualizada que ayude al conocimiento médico y a la toma de decisiones clínicas en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Igualmente, pretende actuar como un recurso bibliográfico y científico para futuros profesionales de la salud que deseen mejorar los protocolos de atención respiratoria en neonatos prematuros. En este contexto, los hallazgos de la investigación pueden guiar la práctica médica hacia tratamientos más eficaces, fomentar la disminución de complicaciones respiratorias y mejorar la calidad de vida de los pacientes pediátricos que sufren de SDR.

1.1.7 Limitaciones

De las principales limitaciones en esta investigación se encuentra que al tratarse de una revisión sistemática los resultados van a depender de la calidad y disponibilidad de los estudios seleccionados. Algunos incluidos poseen tamaño de muestra pequeño, diferencias en la metodología y falta de seguimiento a largo plazo lo cual influye en la consistencia de las conclusiones.

De igual forma, el período se limitó al año 2019 al 2024 por lo que podrían existir investigaciones anteriores relevantes y estas no ser consideradas, también se limitó la inclusión de publicaciones con idiomas que no fueran inglés o español lo cual excluye estudios útiles en otros idiomas.

Por último, la naturaleza de este trabajo impide establecer relaciones causales directas esto porque no se realizaron experimentos clínicos propios sino una síntesis de estudios seleccionados. No obstante, todas estas limitaciones no disminuyen la validez del trabajo, sino que resaltan la necesidad de continuar con la elaboración de ensayos clínicos que sea multicéntricos y de un mayor alcance.

CAPÍTULO II
MARCO TEÓRICO

2. EL CONTEXTO TEÓRICO - CONCEPTUAL

2.1 NEONATOS

El nacimiento vivo se define como la expulsión o extracción completa de un feto del cuerpo de la madre, sin importar la duración del embarazo, que luego de la separación muestra signos de vida como respiración, latidos cardíacos, pulsaciones del cordón umbilical o movimientos musculares voluntarios, sin importar si el cordón ha sido cortado o la placenta desprendida.

El período neonatal, por otra parte comprende desde el nacimiento hasta los 28 días completos de vida del recién nacido. (Barrios Fernández et al., 2016)

2.2 SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO

2.2.1 Etiología y factores de riesgo

Este síndrome se ocasiona debido a una insuficiencia de surfactante producto de una fabricación inadecuada del mismo o bien una inactivación de este cuando los pulmones aún están inmaduros. (Yadav et al., 2023)

Entre los factores de riesgo más significativos para esta patología destacan la prematuridad y el bajo peso al nacer, además se encuentra la raza blanca, el género masculino, la diabetes gestacional, hipoxemia e isquemia durante el parto. La incidencia se incrementa con el descenso de la edad gestacional al nacer. (Yadav et al., 2023)

2.2.2 Epidemiología

El síndrome de distrés respiratorio es una de las afecciones más frecuentes en recién nacidos pretérmino, en Estados Unidos alrededor de 24.000 recién nacidos padecen este síndrome por año. De la misma forma, es una complicación bastante usual en pacientes prematuros que

provoca una alta morbilidad e incluso mortalidad en recién nacidos con bajo peso al nacer. La incidencia se incrementa con el descenso de la edad gestacional al nacer. (Yadav et al., 2023)

2.2.3 Fisiopatología

El síndrome de dificultad respiratoria neonatal ocurre debido a la deficiencia de surfactante pulmonar, mayormente en neonatos con pulmones inmaduros. La falta de esta sustancia aumenta la tensión superficial dentro de los alvéolos y pequeñas vías respiratorias, lo que reduce la capacidad de expansión del pulmón. El equilibrio de presiones en la interfaz aire-líquido es fundamental para evitar el colapso alveolar o la acumulación de líquido dentro de los alvéolos. (Yadav et al., 2023)

La fisiopatología se explica a través de la ley de Laplace, representada por la ecuación: $P=2T/R$, donde P es la presión necesaria para mantener la estructura alveolar, T es la tensión superficial y R es el radio alveolar. Según esta ley, un aumento en la tensión superficial incrementa la presión requerida para evitar el colapso del alvéolo. En ausencia de suficiente surfactante, se produce atelectasia generalizada, lo que reduce significativamente el intercambio gaseoso. (Yadav et al., 2023)

El repetido colapso alveolar daña el epitelio pulmonar, lo que desencadena una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas. Como consecuencia, el edema pulmonar se agrava, permitiendo que líquido rico en proteínas escape de los vasos sanguíneos hacia los alvéolos, lo que inactiva aún más el surfactante. (Yadav et al., 2023)

Además, muchos recién nacidos con el síndrome de distrés respiratorio requieren ventilación mecánica, que puede generar efectos adversos. La sobredistensión alveolar causada por la presión positiva puede provocar mayor daño estructural e inflamación. El estrés oxidativo,

generado tanto por las altas concentraciones de oxígeno en la ventilación mecánica como por la inflamación pulmonar, contribuye a la inactivación del surfactante a través del daño oxidativo de proteínas y la peroxidación de lípidos. (Yadav et al., 2023)

En consecuencia, este produce hipoxemia debido a diversos mecanismos, como la hipoventilación alveolar, la alteración en la difusión de gases, el desequilibrio ventilación-perfusión y la derivación intrapulmonar. La falta de oxígeno y la disminución del flujo sanguíneo a los tejidos pueden llevar a un metabolismo anaeróbico, lo que provoca acidemia láctica y agrava el estado del recién nacido. (Yadav et al., 2023)

2.2.4 Evaluación y diagnóstico

Debido a que la definición del síndrome de dificultad respiratoria neonatal no es completamente precisa, para su diagnóstico y tratamiento necesitan una evaluación integral de los antecedentes prenatales y del parto. Así como la identificación de factores de riesgo perinatales, la presentación clínica, junto con los hallazgos radiográficos y el análisis de gases en sangre para evaluar la presencia de hipoxemia. (Yadav et al., 2023)

2.2.4.1 Hallazgos radiográficos

La realización de radiografías de tórax es clave en el diagnóstico de este síndrome. Sus características típicas incluyen una imagen homogénea de enfermedad pulmonar con atelectasia difusa, que se describe clásicamente con una apariencia reticulogranular de vidrio esmerilado y la presencia de broncogramas aéreos. La apariencia de broncogramas aéreos se debe a la interfaz aire-tejido creada por el colapso de los alvéolos en el fondo, contrastando con las vías respiratorias más grandes llenas de aire en primer plano. (Yadav et al., 2023)

2.2.4.2 Análisis de gases en sangre arterial

El análisis de gases en sangre arterial es útil para evaluar la oxigenación y el estado ácido-base del recién nacido. Generalmente, se detecta hipoxemia, que mejora con el aumento de la oxigenoterapia, así como la hipercapnia. Los controles seriados de gases arteriales pueden mostrar una progresión de la acidosis respiratoria y metabólica, con acumulación de ácido láctico en casos graves de esta patología. (Yadav et al., 2023)

2.2.4.3 Pruebas complementarias

- Ecocardiograma: Puede revelar la presencia de un conducto arterioso persistente, lo que podría agravar el cuadro clínico.
- Recuento sanguíneo completo: Puede evidenciar anemia o alteraciones en el número de leucocitos, lo que sugiere la posible presencia de infección.
- Estudios microbiológicos: En algunos casos, es necesario investigar etiologías infecciosas mediante cultivos de sangre, líquido cefalorraquídeo o secreciones traqueales, según corresponda. (Yadav et al., 2023)

2.2.5 Cuadro clínico

El cuadro clínico es inespecíficos y pueden incluir taquipnea, aleteo nasal, quejido respiratorio, retracciones intercostales y cianosis. En la auscultación pulmonar, se observa una disminución en la entrada de aire. (Yadav et al., 2023)

2.2.6 Manejo y tratamientos

El objetivo principal del manejo es reducir la incidencia y gravedad del padecimiento mediante la administración de corticosteroides prenatales, junto con un tratamiento óptimo que

incluya soporte respiratorio, administración de surfactante exógeno y cuidados generales del recién nacido prematuro. (Yadav et al., 2023)

2.2.6.1 Estrategias principales de tratamiento

- Monitoreo de oxigenación y ventilación: el seguimiento continuo de los gases arteriales permite optimizar la oxigenación y ventilación del recién nacido. Generalmente, se realiza a través de un catéter arterial umbilical o periférico. (Yadav et al., 2023)
- Ventilación asistida del recién nacido: el propósito es evitar la atelectasia manteniendo una presión positiva constante en las vías respiratorias. La estrategia preferida es la presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP) desde el inicio, junto con una administración selectiva de surfactante.
 - Modalidades de soporte respiratorio son CPAP nasal, ventilación de presión positiva intermitente nasal, cánula nasal de alto flujo y ventilación mecánica. (Yadav et al., 2023)
- Terapia con surfactante exógeno: el tratamiento más efectivo para la deficiencia de surfactante es la administración intratraqueal de surfactante mediante un tubo endotraqueal. Se recomienda administrar surfactante dentro de los primeros 30-60 minutos de vida en prematuros con síndrome de distrés respiratorio
 - Vías de administración del surfactante: intubación endotraqueal convencional y técnica de administración menos invasiva; que consiste en administrar surfactante a través de un catéter fino colocado en la tráquea mientras el neonato respira por sí mismo (Yadav et al., 2023)

2.2.7 Complicaciones

Las complicaciones del síndrome de dificultad respiratoria neonatal pueden dividirse en dos grandes grupos: las agudas, que ocurren en los primeros días, y las crónicas, que se desarrollan con el tiempo.

Entre las complicaciones agudas, una de las más comunes son las fugas de aire en los pulmones, como el neumotórax, el neumomediastino y el enfisema pulmonar intersticial. Estas situaciones pueden ser delicadas y requieren atención inmediata. Además, en los recién nacidos con muy bajo peso, es más frecuente ver hemorragias cerebrales y la persistencia del conducto arterioso, aunque esta última condición suele estar estrechamente relacionada con la prematuridad del recién nacido.

Por otro lado, las complicaciones crónicas pueden tener un impacto a largo plazo. La más destacada es la displasia broncopulmonar, una afección en la que los pulmones, aún inmaduros, sufren daño e inflamación, muchas veces como consecuencia del uso de ventilación mecánica prolongada. También es importante tener en cuenta que algunos de estos recién nacidos pueden presentar dificultades en su desarrollo neurológico o, en casos más severos, riesgo de parálisis cerebral, por el mismo uso de soporte respiratorio prolongado. (García Lago et al., 2021)

2.3 FACTOR SURFACTANTE

Los surfactantes son moléculas anfipáticas solubles en agua que tienden a posicionarse en la interfase entre el aire y el líquido, disminuyendo de esta manera la tensión superficial al formar una monocapa interfacial. Esta estructura se produce porque las moléculas anfipáticas orientan su parte hidrofóbica hacia el aire, mientras que la porción hidrofílica permanece en contacto con el agua. Aunque los lípidos de las membranas celulares también presentan características

anfipáticas, su baja solubilidad en agua limita su capacidad para actuar como tensioactivos. (Rodríguez et al., 2023)

El surfactante pulmonar está compuesto mayoritariamente por lípidos, similares a los que se ubican en las membranas celulares, el más predominante es la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) el cual es poco común en las membranas celulares por su alta temperatura de transición de fase, lo que provoca que en condiciones fisiológicas esta tienda a reducir la fluidez de la membrana, convirtiéndola en una estructura rígida, similar a un gel. No obstante, esta propiedad le permite desempeñar un papel clave en la reducción de la tensión superficial en los alvéolos pulmonares.

Cuando la DPPC se comprime, como ocurre durante la espiración en los alveolos pulmonares esta pueda llegar a empaquetarse lo suficiente como para minimizar la tensión superficial del agua hasta niveles muy bajos. (Rodríguez et al., 2023)

Para que un surfactante pulmonar sea funcional, debe cumplir con tres requisitos fundamentales: primero debe impregnarse rápidamente en la interfase aire-líquido, luego debe disminuir la tensión superficial al mínimo durante la espiración y por último redistribuirse eficientemente en la fase inspiratoria, asegurando la estabilidad alveolar a lo largo del ciclo respiratorio. (Rodríguez et al., 2023)

Los neumocitos tipo II del epitelio alveolar son los encargados de la síntesis y secreción del surfactante pulmonar. Estos lo almacenan en estructuras denominadas cuerpos lamelares, los mismos contienen membranas altamente compactadas y deshidratadas. La formación de los cuerpos lamelares depende de la actividad de la proteína ABCA3, que forma parte de la familia de transportadores ATP-binding cassette y la cual facilita la incorporación de fosfolípidos

tensioactivos en el interior de los cuerpos laminares a través del consumo de energía proveniente de la hidrólisis de ATP.

Una vez secretados en el espacio alveolar, estos se extienden y dan origen a una estructura más organizada denominada mielina tubular, compuesta por una red de tubos de sección cuadrada. Se piensa que esta estructura facilita la movilización de los lípidos hasta la interfase o actúa como un reservorio de moléculas tensioactivas, estableciendo una conexión entre las membranas del surfactante y la monocapa interfacial. (Rodríguez et al., 2023)

2.4 BUDESONIDA

La budesonida es un corticosteroide inhalado (ICS) ampliamente utilizado, las cualidades tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas de esta provocan un mejor equilibrio entre eficacia y seguridad que muchos de los corticosteroides inhalados más nuevos. (Tashkin et al., 2019)

La budesonida es menos lipofílica y más soluble en agua, que otros corticosteroides inhalados lo cual le proporciona una capacidad de disolución más rápida en el líquido bronquial y penetrar de esta forma más rápidamente los tejidos pulmonares. Esto minimiza su eliminación por mecanismos como el despeje mucociliar o la fagocitosis. Aunque otros ICS más lipofílicos pueden ampliar su efecto antiinflamatorio, también pueden aumentar el riesgo de neumonía, especialmente en pacientes con EPOC, debido a un aclaramiento mucociliar reducido y alteraciones en el microbioma pulmonar. (Tashkin et al., 2019)

2.5 BENEFICIOS PARA LA SALUD DEL NEONATO

El uso combinado de budesonida y surfactante en neonatos, especialmente en aquellos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria (SDR), ha mostrado beneficios significativos en la prevención de la displasia broncopulmonar (DBP) y en la mejora de otros resultados respiratorios.

La literatura médica sugiere que esta combinación puede reducir la incidencia de DBP, disminuir la duración de la ventilación asistida y la estancia hospitalaria, y no se asocia con un aumento de eventos adversos a corto plazo (Phattraprayoon et al., 2025)

Un metaanálisis reciente indicó que la administración temprana de budesonida junto con surfactante por vía intratraqueal es efectiva y segura para la prevención de DBP en neonatos prematuros con SDR, mostrando una reducción significativa en la incidencia de DBP y mortalidad. (Tang et al., 2021)

Además, se observó una disminución en la necesidad de dosis adicionales de surfactante y en la duración de la ventilación invasiva. (Tang et al., 2021)

Otro estudio destacó que la combinación de budesonida y surfactante no solo reduce la incidencia de DBP, sino que también disminuye la severidad de esta y mejora la función pulmonar en modelos animales, lo que sugiere un potencial beneficio en la práctica clínica.

Sin embargo, es importante señalar que la evidencia actual, aunque prometedora, se basa en estudios con heterogeneidad significativa y, en muchos casos, con un nivel de evidencia bajo a moderado (Phattraprayoon et al., 2025)

A nivel de Costa Rica existen diversos métodos terapéuticos que se pueden utilizar en el recién nacido con síndrome de distrés respiratorio, una de ellas que incluso Barrantes et al. (2023) llama “piedra angular en el manejo respiratorio de recién nacidos prematuros” es el uso del factor surfactante que favorece la oxigenación y disminuye la necesidad del uso de soporte ventilatorio. Distintos ensayos clínicos sugieren suministrarlo dentro de las dos primeras horas posteriores al parto.

De igual manera se habla del uso de corticoides postnatales, entre los cuales podría estar la budesonida, pero estos de uso profiláctico para prevenir la displasia broncopulmonar en los

recién nacidos pretérmino con este síndrome, se habla que también se pueden utilizar para la actuación exitosa en aquellos neonatos que hayan requerido uso de ventilación mecánica por un tiempo prolongado.

Internacionalmente distintos artículos mencionan que la combinación de budesonida y surfactante parece ofrecer beneficios significativos en la prevención de DBP y además mejora de los resultados respiratorios en neonatos prematuros, sin embargo, se requiere más investigación para establecer su uso como estándar de cuidado. (Barrantes et al., 2023, Phattraprayoon et al., 2025)

CAPÍTULO III
MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

La investigación corresponde a un enfoque cualitativo, el cual es un enfoque utilizado para recopilar y analizar datos no estructurados, el mismo trabaja con una muestra reducida y no representativa con el propósito de profundizar en la comprensión de sus motivaciones y criterios de decisión. (Qualtrics, 2023)

En esta se utiliza la metodología PRISMA para obtener información de distintas bases de datos para identificar y recopilar los beneficios que tienen la budesonida y el surfactante para los neonatos con síndrome de distrés respiratorios.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Una revisión sistemática busca proporcionar un conocimiento lo más objetivo posible sobre un determinado procedimiento, ya sea en prevención, diagnóstico, tratamiento o rehabilitación. (Berra, 2020)

Por un lado, permite comprobar, con base en evidencia científica, si dicho procedimiento tiene un impacto positivo en la evolución de la enfermedad para la cual se aplica, evaluando su eficacia, efectividad o eficiencia. Por otro lado, también considera los posibles riesgos que puede implicar tanto para la persona como para la población, garantizando así su seguridad. (Berra, 2020)

3.3 UNIDADES DE ANALISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

La unidad de análisis se logra identificar mediante el área de estudio, población, fuentes de información, criterios de inclusión y exclusión para los artículos obtenidos. En esta revisión sistemática se toma como objeto de estudio los artículos comprendidos entre 2019 y 2024, que se encuentran en las bases de datos EBSCO, Pubmed, Scielo, Google Académico y Ovid.

3.3.1 Área de estudio

Por medio de la investigación a realizar se eligen artículos a nivel internacional y nacional sobre las técnicas a comparar.

3.3.2 Fuentes de información

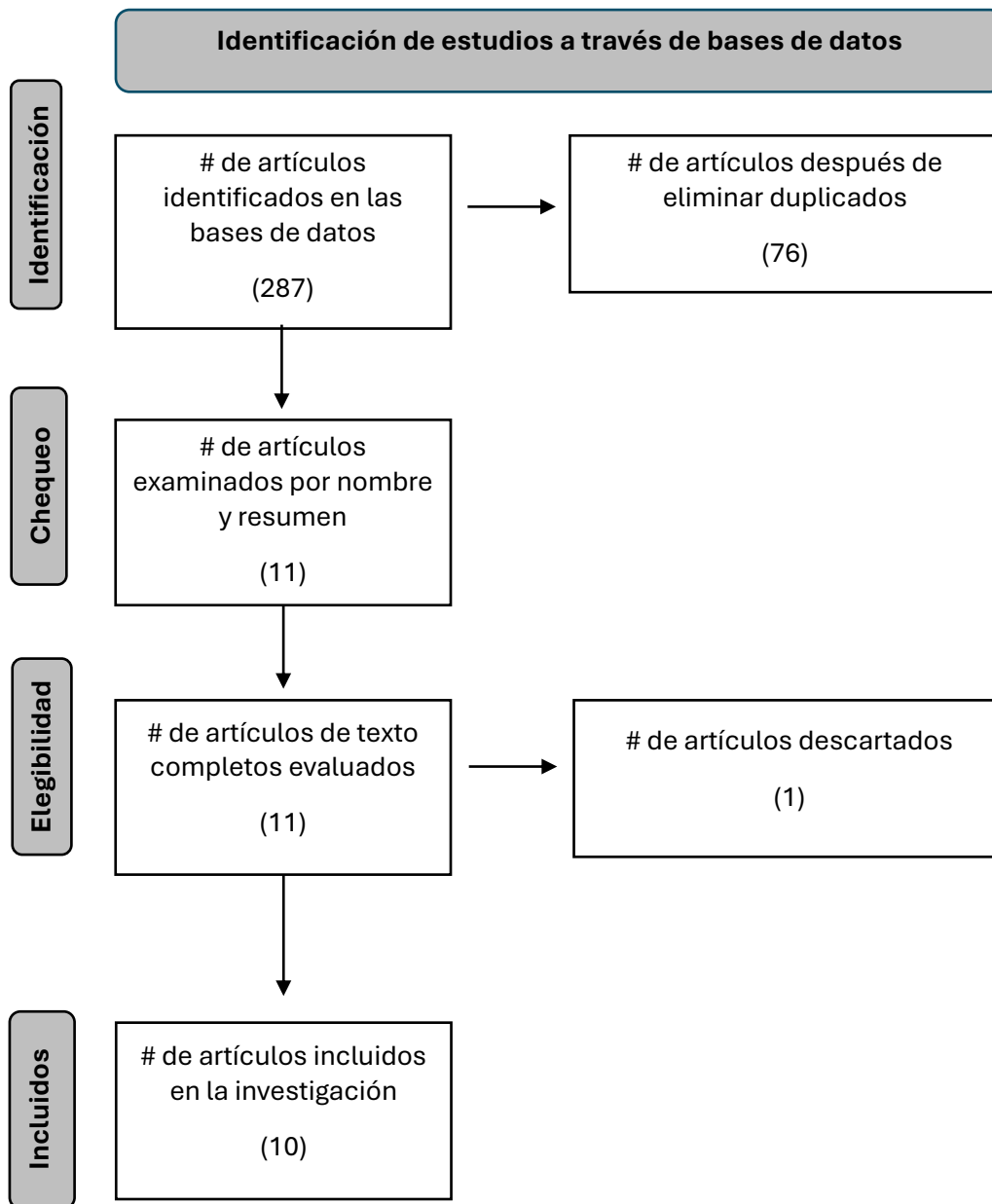
La información se recolecta por medio de fuentes primarias como revistas científicas, investigaciones primarias, tesis relacionadas con el tema seleccionado, libros y sitios web como EBSCO, Pubmed, Scielo y Google Académico.

3.3.3 Población

La población está compuesta por los distintos estudios obtenidos de las diferentes bases de datos consultadas los cuales pueden o no ser seleccionados para esta investigación. Los mismos deben contar con información relevante sobre los beneficios que tienen la budesonida y el surfactante para los neonatos con síndrome de distrés respiratorio.

3.3.4 Muestra

Se revisan todos los artículos científicos recolectados que cumplen con los criterios y objetivos de este estudio después de un proceso exhaustivo de revisión. Donde 10 son elegibles para la investigación.

Figura 1*Diagrama de flujo PRISMA***Fuente:** Elaboración propia, 2025.

3.3.5 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión son los parámetros o características que deben cumplir en este caso los artículos científicos para ser parte del estudio o las condiciones que impiden la participación en el mismo, respectivamente. (*Guides*, s. f.)

Tabla 1

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> – Artículos científicos sobre neonatos con distrés respiratorio – Artículos científicos sobre budesonida y surfactante para distrés respiratorio – Artículos científicos con idioma español e inglés. – Artículos científicos que se incluyan de bases de datos como EBSCO, Pubmed, Scielo, Google Academico y Ovid – Artículos científicos con texto completo gratuito. 	<ul style="list-style-type: none"> – Artículos científicos que cuenten con niños mayores de 28 días de nacidos – Artículos científicos sin sustento científico. – Artículos científicos en donde el texto no sea completo. – Artículos científicos donde la información este duplicada. – Artículos científicos con texto en otro idioma que no sea español e inglés.

Fuente: Elaboración propia, 2025.

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La recolección de datos se realiza por medio el método PRISMA donde se sintetiza y se ordena cada fuente bibliográfica para seleccionar los estudios más adecuados para un mejor análisis de la evidencia. Se eligen por medio de los criterios de inclusión y exclusión, el objetivo general y los específicos de la investigación a realizar. El instrumento utilizado para la recolección de la información consiste en una tabla de Excel.

La selección de búsqueda se realiza por medio de filtros donde recolectan todas las posibles investigaciones, se eliminan los estudios duplicados, luego se seleccionan o descartan los datos en base al título utilizando los criterios de inclusión y exclusión para finalmente realizar una lectura completa y de esta forma verificar cuales son los estudios elegidos.

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

El método PRISMA consiste en una guía para realizar revisiones sistemáticas y metaanálisis en una investigación científica. Se encarga de crear un marco metodológico estructurado y transparente, para así obtener los estudios requeridos para la investigación a realizar. Permite reunir y analizar la evidencia disponible sobre un tema. (*PRISMA Statement*, s. f.)

El tema de investigación es el primer paso que se debe de realizar a la hora de hacer revisión sistemática, utilizando los componentes de PICO, los cuales se encargan de estructurar y centrar la búsqueda de revisiones científicas donde se usan los criterios de inclusión y exclusión para encontrar los datos requeridos y responder a la interrogante planteada.

En función de lo planteado en el primer paso, se realiza una búsqueda exhaustiva en las diferentes bases de datos que concuerden con el trabajo a realizar. Se hace una selección y extracción de los artículos encontrados para elegir cuales se incluyen o no en el estudio.

Se analizan y sintetizan los estudios mediante lectura crítica con el fin de demostrar si son adecuados y congruentes con el tema. A la hora de presentar y discutir los resultados debe de ser claro, conciso y que tenga relación con la pregunta planteada. Se utilizan tablas, gráficos y otros recursos visuales. No olvidar que debe de ser completo, claro y reproducible para que otros investigadores tengan acceso a la investigación.

3.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La revisión sistemática se lleva a cabo por medio de una búsqueda bibliográfica como artículos científicos, revistas científicas y tesis realizadas por otros profesionales que sean acordes al tema escogido para la misma.

La búsqueda se realiza por medio de filtros según los criterios de inclusión y exclusión y en conjunto se coloca operador booleano “AND” para recolectar los datos de las diversas bases de científicas para lograr una comparación de resultados adecuada. A continuación, se presentan las estrategias de búsqueda aplicadas en las distintas bases de datos.

En Pubmed se recolecta la información como (budesonida) AND (surfactante) AND (neonatal respiratory distress syndrome) donde se incluyen los filtros de free full text, clinical trial, meta-analysis, systematic review y fecha de publicación del 2019 al 2024.

En la revista médica SCIELO se realiza la búsqueda como (neonatal respiratory distress syndrome) donde se colocan filtros como la fecha entre el año 2019 al 2024 e idioma inglés o español.

Con respecto a la base de datos EBSCO se realiza una búsqueda como (neonatal respiratory distress syndrome) AND (budesonide) AND (surfactant), con el único filtro de fecha de publicación en los últimos 5 años.

De la misma forma, la base de datos Google Académico donde se emplea una búsqueda como “Neonatal respiratory distress syndrome” AND “budesonide” AND “pulmonary surfactants” usando como filtro fecha desde 2019.

Por último, se utiliza la base de datos Ovid donde se emplea una búsqueda como “respiratory distress syndrome newborn” AND “budesonide” AND “pulmonary surfactants”, sin el uso de filtros.

Tabla 2

Estrategia de búsqueda en la base de datos Pubmed

<u>Fecha de búsqueda</u>	<u>Terminología completa de búsqueda</u>	<u>Filtros</u>
02/09/2025	(budesonida) AND (surfactante) AND (neonatal respiratory distress syndrome)	Free full text, Clinical trial, Meta-analysis, Systematic review, 2019 - 2024.

Fuente: Elaboración propia, 2025.

Tabla 3

Estrategia de búsqueda en la base de datos SciELO

<u>Fecha de búsqueda</u>	<u>Terminología completa de búsqueda</u>	<u>Filtros</u>
02/09/2025	(Neonatal respiratory distress syndrome)	2019 - 2024, Inglés o español

Fuente: Elaboración propia, 2025.

Tabla 4*Estrategia de búsqueda en la base de datos EBSCO*

<u>Fecha de búsqueda</u>	<u>Terminología completa de búsqueda</u>	<u>Filtros</u>
02/09/2025	(Neonatal respiratory distress syndrome) AND (budesonide) AND (surfactant)	Últimos 5 años

Fuente: Elaboración propia, 2025.**Tabla 5***Estrategia de búsqueda en la base de datos Google Académico*

<u>Fecha de búsqueda</u>	<u>Terminología completa de búsqueda</u>	<u>Filtros</u>
03/08/2025	“Neonatal respiratory distress syndrome” AND “budesonide” AND “pulmonary surfactants”	Desde 2019

Fuente: Elaboración propia, 2025.

Tabla 6*Estrategia de búsqueda en la base de datos Ovid*

<u>Fecha de búsqueda</u>	<u>Terminología completa de búsqueda</u>	<u>Filtros</u>
03/09/2025	“Respiratory distress syndrome newborn” AND “budesonide” AND “pulmonary surfactants”	N/A

Fuente: Elaboración propia, 2025.

La búsqueda se realiza los días 02 y 03 de septiembre del 2025 en las plataformas Pubmed, SciELO, EBSCO, Google Académico y Ovid respectivamente. Inicialmente se obtienen un total de 287 estudios, los cuales pasan por un primer filtrado, quedando con 76 estudios posterior a la eliminación de los duplicados. Estos pasan por segundo filtrado donde se extrajeron 11 artículos tomando en cuenta el título y el resumen de los distintos estudios, por último, se aplica un tercer filtrado donde se lee el texto completo, lo cual permitió el uso de estos 10 estudios para elaborar la presente revisión sistemática.

Tabla 7*Resultados de la búsqueda en las distintas bases de datos*

<u>Base de datos</u>	<u>Número de resultados</u>
Pubmed	45
SciELO	133
EBSCO	6
Google Académico	77
Ovid	26
Total	287

Fuente: Elaboración propia, 2025.**Tabla 8***Resultados posteriores al primer filtrado*

<u>Base de datos</u>	<u>Número de resultados</u>
Pubmed	8
SciELO	18
EBSCO	3
Google Académico	41
Ovid	6
Total	76

Fuente: elaboración propia, 2024.

Tabla 9*Resultados posteriores al segundo filtrado*

<u>Base de datos</u>	<u>Número de resultados</u>
Pubmed	4
SciELO	1
EBSCO	1
Google Académico	3
Ovid	2
Total	11

Fuente: elaboración propia, 2024.**Tabla 10***Resultados posteriores al tercer filtrado*

<u>Base de datos</u>	<u>Número de resultados</u>
Pubmed	4
SciELO	0
EBSCO	1
Google Académico	3
Ovid	2
Total	10

Fuente: elaboración propia, 2024.

3.7 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

La organización de los artículos obtenidos y elegidos se basan en los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados anteriormente, posterior a esto se desarrolla una estrategia de búsqueda, que se implementa en las bases de datos también mencionadas con anterioridad.

Los resultados se organizan por medio de una hoja de Excel, los mismos atraviesan una serie de filtros para definir cuáles serán utilizados para la elaboración de esta revisión sistemática.

3.8 ANÁLISIS DE DATOS

Los datos extraídos son analizados e interpretados de manera sistemática, siempre en relación con la pregunta y los objetivos de la investigación, así como su relevancia clínica. El trabajo finaliza con las conclusiones y recomendaciones sobre los beneficios para la salud de los neonatos con distrés respiratorio.

CAPÍTULO IV
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

4.1 GENERALIDADES

En este capítulo se exponen los resultados obtenidos de la búsqueda realizada en las cinco diferentes bases de datos que se mencionaron anteriormente, aplicando la metodología PRISMA. Deben responder la pregunta de investigación y satisfacer los objetivos específicos propuestos.

Los estudios se preseleccionan utilizando los criterios mencionados para después recopilarlos y examinarlos a fondo. Posteriormente, se analizan todas las revisiones elegidas para descartar aquellas que no se ajusten a la pregunta de investigación o que no cumplan con los criterios de inclusión. Después, se lleva a cabo un análisis e interpretación de la información obtenida de cada artículo, en el que se resaltan los elementos más significativos para incorporarlos en la investigación.

4.2 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

En el proceso de selección se seleccionaron 287 artículos científicos, los cuales por medio de los criterios descritos y filtros utilizados se recolectaron 10, de las plataformas Pubmed (4), EBSCO (1), Google Académico (3) y Ovid (2). Se registraron todos con texto completo y gratuito. En cuanto al idioma fueron los 10 artículos en inglés. Las revisiones científicas abarcan un periodo de publicación que va desde el año 2019 hasta el año 2024.

4.3 LISTADO DE ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA INVESTIGACIÓN Y SUS DESCRIPCIONES

4.3.1 Combinación de budesonida y surfactante para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros

El estudio es un ensayo clínico aleatorio y de diseño simple ciego, realizado por Safa F.B., Noorishadkam M., Lookzadeh M.H., Mirjalili S.R. y Ekraminasab S. en Irán. Este artículo

fue publicado en 2023 en la revista *Journal of Clinical Neonatology*. La población de estudio consistió en 70 recién nacidos prematuros diagnosticados con síndrome de dificultad respiratoria moderada a severa, que tenían un peso al nacer entre 800 y 1500 gramos y fueron evaluados durante las primeras dos horas de vida. El periodo de reclutamiento se extendió desde diciembre del año 2020 hasta enero del 2022.

Se garantizó la uniformidad diagnóstica de la muestra al excluir, entre otras condiciones, malformaciones congénitas graves, asfixia severa, sepsis y cardiopatías mortales. Los pacientes fueron distribuidos al azar en dos grupos: 35 en el grupo de control, que solo recibieron surfactante intratraqueal (Curosurf®), y otros 35 en el grupo de intervención, a quienes se les suministró la misma dosis de surfactante, pero acompañada de budesonida intratraqueal (Pulmicort®) durante las primeras cuatro horas de vida. Se garantizó el encubrimiento de la asignación a través de paquetes codificados y se determinó la aleatorización con el programa PASS 11, empleando una potencia del 80% y un nivel de confianza del 95%.

Los resultados mostraron descubrimientos que son clínicamente significativos. Los autores describen que el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar fue "siete veces menor" en comparación con el grupo de control ($p = 0.004$), lo cual respalda la hipótesis de que el daño pulmonar crónico en neonatos pretérmino podría evitarse si se administra un antiinflamatorio local al mismo tiempo. Además, se evidenció que aquellos recién nacidos que recibieron el tratamiento combinado tuvieron el alta hospitalaria antes que aquellos que solo recibieron surfactante. En el grupo de control, la probabilidad de que los pacientes permanecieran más de un mes en el hospital fue 3.3 veces mayor, lo que refuerza los beneficios económicos y clínicos del método combinado.

En lo que respecta a las complicaciones oculares, el grupo que solo recibió surfactante tuvo una mayor frecuencia de retinopatía de la prematuridad (ROP) que necesitó tratamiento: 62.9% en comparación con el 34.3% del grupo intervención ($p = 0.02$). Esto implica que el grupo control tenía una posibilidad 3.2 veces más alta de padecer ROP. Además, el grupo de budesonida tuvo una frecuencia más baja de apnea, con una significancia estadística ($p = 0.03$), mientras que la probabilidad de experimentar más de un episodio de apnea fue 2.6 veces mayor en el grupo control.

En los pacientes que recibieron surfactante combinado con budesonida, la duración del uso de CPAP también disminuyó notablemente, siendo 7.7 ± 6.3 días en comparación con el grupo control (13.9 ± 12 días; $p = 0.02$). Los recién nacidos que recibieron surfactante aislado tuvieron una probabilidad de necesitar CPAP por más de diez días 3.18 veces mayor.

Los autores apuntan en sus conclusiones que la mezcla de surfactante con budesonida intratraqueal tiene beneficios importantes al reducir la prevalencia de DBP, el tiempo de estancia hospitalaria, los episodios de apnea y prevenir ROP. Por lo tanto, se presenta como una opción terapéutica esperanzadora para el tratamiento de neonatos prematuros con SDR moderado a grave, que influyó en la mortalidad del grupo intervenido. Sin embargo, admiten que existieron limitaciones en la metodología, como el tamaño de muestra pequeño (70 pacientes), la falta de un seguimiento a largo plazo, y el sesgo potencial que surgió por la pandemia

4.3.2 Evaluación de la eficacia de la budesonida combinada con tensioactivos pulmonares en el síndrome de dificultad respiratoria neonatal mediante ecografía pulmonar

El ensayo clínico, que fue redactado por Zhang y publicado en 2021 en la revista Scientific Programming de China, tenía como objetivo estudiar la efectividad de suministrar surfactante pulmonar y budesonida a recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria neonatal (NRDS) al mismo tiempo, para lo cual se utilizó como método principal el uso de la ecografía pulmonar y se comparó con la gasometría arterial y la radiografía de tórax.

Se incorporaron 76 neonatos prematuros diagnosticados con NRDS, a los cuales se les asignó de manera aleatoria a dos grupos de tratamiento. El grupo de control estuvo compuesto por 38 pacientes que fueron tratados con surfactante pulmonar convencionalmente. Por otro lado, el grupo de intervención se formó por 38 pacientes que recibieron una combinación de surfactante y budesonida a través de la vía intratraqueal.

La investigación propuso como hipótesis que añadir un corticosteroide inhalado, podría reforzar los efectos terapéuticos del surfactante, lo que conllevaría a una disminución de la inflamación alveolar, optimizando la oxigenación y agilizando la recuperación de la función pulmonar en los prematuros afectados.

Los resultados clínicos y paraclínicos revelaron disparidades significativas entre los dos grupos. En primer lugar, los pacientes que recibieron surfactante y budesonida mostraron un descenso importante en el puntaje de ecografía pulmonar, que evalúa la magnitud de la afectación parenquimatosa y el grado de las lesiones alveolares. En este grupo experimental se registró un valor medio de 12.1 ± 3.7 , mientras que en el grupo control se obtuvo un promedio de 18.2 ± 2.3 ; esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Este descubrimiento indica que la inclusión de budesonida promueve una solución más expedita de las anomalías estructurales pulmonares detectadas por ultrasonido.

Los parámetros de gasometría arterial, que reflejan la condición de los pacientes, también mostraron una mejora más notable en aquellos del grupo intervención, sobre todo en cuanto a los niveles de oxigenación (PaO_2) y otros índices respiratorios. En estos se vieron cifras más altas al comparar el periodo previo y posterior al tratamiento, con una significancia estadística confirmada ($p < 0.05$). Además, el autor destacó que la ecografía de los pulmones tuvo un alto rendimiento en términos diagnósticos, con una exactitud cercana al 95-96% en comparación con la radiografía de tórax. Esto apoya su utilidad como instrumento sensible, no invasivo y repetible para el seguimiento clínico de recién nacidos con NRDS.

Por último, el autor finaliza indicando que la terapia combinada de surfactante y budesonida intratraqueal es una táctica que podría resultar más efectiva que únicamente usar el surfactante. Esto se debe a que no solo se consigue una mejoría clínica y ecográfica más acelerada, sino también a que optimiza los parámetros de oxigenación y descende la carga inflamatoria en el pulmón inmaduro de los recién nacidos prematuros. Sin embargo, el estudio presenta limitaciones significativas tales como el tamaño de la muestra (76 neonatos), el no seguimiento a largo plazo de los pacientes y que las medidas de cegamiento en la evaluación clínica están escasamente descritas. Lo cual impide extraer los resultados hacia desenlaces importantes como la mortalidad neonatal, la displasia broncopulmonar o el desarrollo neurológico en el futuro. El estudio, a pesar de estas restricciones, muestra evidencias significativas que respaldan el uso de budesonida en conjunto con surfactante como opción prometedora para mejorar los resultados respiratorios iniciales en neonatos con

síndrome de dificultad respiratoria. Esto también ayuda a que la ecografía pulmonar como herramienta de evaluación y seguimiento clínico sea más útil.

4.3.3 Metaanálisis de la eficacia de los tensioactivos pulmonares combinados con budesonida para la prevención de la displasia broncopulmonar

Este trabajo es un metaanálisis cuantitativo de ensayos clínicos aleatorizados, cuyos autores corresponden a He B., Zhuang J., Ye B. y Liu G. El mismo publicado en 2019 y se encuentra disponible en la plataforma Research Square. Su principal objetivo fue analizar la seguridad y efectividad al mezclar surfactante pulmonar con budesonida y esta instilarla de forma intratraqueal para lograr prevenir la displasia broncopulmonar (DBP) en recién nacidos prematuros de muy bajo peso. La misma se realizó mediante una síntesis de la evidencia disponible en ensayos clínicos presentes en las bases de datos como PubMed, Cochrane Library, EMBASE, China Knowledge Network y Wanfang.

Respecto a los criterios de inclusión, se eligieron solamente ensayos clínicos aleatorizados que contemplaran recién nacidos con un peso inferior a 1500 g y un diagnóstico radiográfico sugestivo a síndrome de dificultad respiratoria, además, se utilizaron investigaciones que informaran, como mínimo, un resultado de importancia clínica: la incidencia de DBP, la mortalidad vinculada a DBP o las complicaciones relacionadas. De estos se eligieron seis ensayos clínicos aleatorizados, que contaban con 720 participantes en total; 352 de ellos fueron tratados con surfactante y budesonida (grupo experimental), mientras que 368 lo fueron únicamente con surfactante (grupo control).

Las conclusiones principales que se analizaron en los diferentes artículos fueron la incidencia de la displasia broncopulmonar y la mortalidad relacionada con esta, mientras que las secundarias incluyeron la frecuencia de complicaciones que puede presentar el neonato tales

como hemorragia intraventricular (HIV), sepsis, retinopatía de la prematuridad (ROP), persistencia del conducto arterioso (PDA), enterocolitis necrotizante (NEC), hiperglucemia y episodios de hipertensión neonatal. Para esto se utilizó el software RevMan 5.3, para el cálculo de riesgos relativos (RR) y odds ratios (OR) con intervalos de confianza del 95%. El sesgo de los estudios incluidos fue valorado con la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo, y el sesgo de publicación se exploró mediante la prueba de Egger, considerando significancia estadística con $p < 0.05$.

Los hallazgos más significativos revelaron que la combinación de surfactante con budesonida resultó ser más beneficiosa que el surfactante solo. La incidencia de DBP fue significativamente más baja en el grupo intervención, con un RR de 0.42 (95% IC: entre 0.37 y 0.89; $p < 0.001$), lo cual indica que el riesgo de desarrollar esta enfermedad se redujo en más del 50%. De manera similar, la mortalidad vinculada con esto también se redujo significativamente, con un RR de 0.54 (IC 95%: 0.38–0.89; $p < 0.05$), lo que respalda el potencial impacto de esta estrategia en la supervivencia neonatal. Respecto a las conclusiones secundarias, los autores indicaron reducciones significativas en algunas complicaciones, especialmente la sepsis neonatal, la hemorragia intraventricular y la ROP; sin embargo, estos varían en las distintas investigaciones.

Los autores apuntaron limitaciones significativas en lo que respecta a la calidad de los métodos de los ensayos incluidos: solo dos investigaciones explicaron correctamente cómo se asignó y se aleatorizó; uno de los ensayos empleó asignación por orden de ingreso (lo que presenta un alto riesgo de sesgo de selección), mientras que en otros se hizo referencia a la aleatorización sin especificar detalles metodológicos. Es posible que se haya dado sesgo de detección, ya que en algunos estudios los evaluadores estaban cegados y en otros no.

Asimismo, varios estudios mostraban que se perdía seguimiento o que no se definían previamente todos los desenlaces. A pesar de los resultados estadísticamente significativos, estas restricciones metodológicas disminuyen la solidez global de la evidencia. Por ende, aunque los resultados son alentadores y respaldan la hipótesis de que la budesonida dada con el surfactante tiene potencial de prevenir la DBP, es imprescindible que investigaciones multicéntricas, más extensas y con un seguimiento más largo verifiquen la seguridad y efectividad de esta intervención antes de que se aplique en forma generalizada en la práctica clínica.

4.3.4 El impacto de la administración combinada de tensioactivo y budesonida intratraqueal en comparación con el surfactante solo en la displasia broncopulmonar (TLP) y la tasa de mortalidad en bebés prematuros con síndrome de dificultad respiratoria: un ensayo clínico aleatorio simple ciego

Este ensayo clínico aleatorizado fue conducido por Marzban y colaboradores en el año 2024 en Irán y se encuentra registrado en el Iranian Registry of Clinical Trials y publicado en BMC Pediatrics. Se incorporaron al estudio 134 neonatos pretérmino que tenían un diagnóstico de RDS moderado a severo y cumplían criterios estrictos para ser incluidos, como tener una edad gestacional inferior a 37 semanas, un peso menor de 2500 gramos, el requerimiento de ventilación mecánica temprana o que la ventilación no invasiva fallara en las primeras cuatro horas. También se incluyeron hallazgos radiológicos compatibles. Se eliminaron de la investigación los recién nacidos con un peso muy bajo (menos de 700 g), que contaran con malformaciones congénitas graves, cardiopatías letales y otras causas de distrés respiratorio.

Los participantes fueron distribuidos de forma imparcial en dos grupos de tratamiento: el grupo de intervención, compuesto por 67 neonatos a los que se les colocó surfactante intratraqueal (Curosurf®) combinado con budesonida (Pulmicort® 0.25 mg/ml), mientras que a los otros 67 neonatos, que conformaron el grupo control, solo obtuvieron surfactante intratraqueal. Se utilizó un método adaptativo por covariables para la aleatorización, equilibrando elementos como la edad gestacional y el peso, a través de sobres sellados. A pesar de que el personal responsable de la instilación no estaba cegado, los evaluadores de los resultados sí lo estaban; esto disminuye la probabilidad de sesgo de detección, pero deja abierta la posibilidad del sesgo de desempeño.

El ensayo tuvo como propósito principal evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación entre surfactante y budesonida en comparación con el surfactante solo, considerando la mortalidad durante la estancia hospitalaria y la displasia broncopulmonar (DBP) como resultados primarios, así como varios resultados secundarios vinculados a problemas neonatales y parámetros respiratorios. El seguimiento se llevó a cabo durante 14 días para el diagnóstico de DBP y hasta que fue dado de alta del hospital para la mortalidad. Los resultados generales no revelaron distinciones con significación estadística entre los dos grupos en lo que respecta a los resultados primarios. En el grupo de intervención, la mortalidad total se dio en 10 neonatos y en el grupo control, en 19; por su parte, la incidencia de DBP fue de 9 casos para el grupo intervención y de 10 para el control, sin que se alcanzara significación estadística ($p > 0,05$).

No obstante, el análisis realizado a los subgrupos evidenció hallazgos relevantes primeramente en neonatos de menos de 30 semanas de gestación en el que la combinación de surfactante con budesonida disminuyó la mortalidad lo que destaca un posible beneficio

para esta población. De la misma manera, en aquellos menores de 34 semanas o con peso menor a 1500 g se presenciaron beneficios como una menor incidencia en la hemorragia pulmonar, disminución en la necesidad de segunda dosis de surfactante y mejor resultado en parámetros respiratorios y hemodinámicos lo que semeja una estabilización más rápida de la función pulmonar y circulatoria.

Desde la perspectiva metodológica, el ensayo tiene importantes fortalezas: no hubo pérdidas de seguimiento, los evaluadores estaban en cegamiento y se realizó una aleatorización cuidadosa junto con un cálculo del tamaño muestral a través de G*Power. No obstante, muestra además restricciones que impactan la interpretación de sus hallazgos: fue un estudio monociego con riesgo de sesgo de desempeño y el seguimiento se redujo a dos semanas y al alta del hospital, sin incluir resultados a las 36 semanas de edad postmenstrual o seguimiento prolongado en relación con secuelas pulmonares crónicas o desarrollo neurológico. Asimismo, hay un problema con la redacción en cuanto a la dosis exacta de budesonida, lo cual podría dificultar la comparación con otras investigaciones en metaanálisis.

Para finalizar los autores concluyen que a pesar de no evidenciar diferencias significativas en la mortalidad o en la de displasia broncopulmonar la terapia combinada de esos dos medicamentos podría ser de beneficio para neonatos de muy bajo peso y edad gestacional extremadamente baja ya que puede reducir la mortalidad y mejorar los resultados respiratorios y hemodinámicos tempranos.

4.3.5 Surfactante y budesonida para el síndrome de dificultad respiratoria: un estudio observacional

Una investigación observacional comparativa con diseño de cohorte, realizada por Kothe TB, Sadiq FH, Burleyson N, Williams HL, Anderson C, Hillman NH y sus colaboradores fue

publicada en 2019 en la revista *Pediatric Research*. El objetivo de este fue determinar la seguridad y eficacia de agregar budesonida a la combinación de surfactante intratraqueal en neonatos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria que requirieron intubación. Se realizó un análisis comparativo entre una cohorte prospectiva que recibió la intervención (surfactante y budesonida) desde agosto de 2016, y una cohorte histórica que fue atendida entre 2013 y 2016, a la que solamente se le administró surfactante. Se incluyó en la población a los neonatos con un peso de 1250 g o menos que no respondieron al CPAP y necesitaron intubación; se estudiaron 294 recién nacidos en la cohorte histórica con surfactante solo y 173 en la cohorte con budesonida. La intervención consistió en la administración de budesonida, en dosis de 0.25 mg/kg, junto con 4 mL/kg de surfactante Survanta por vía intratraqueal, justo después de realizar la intubación.

La vigilancia se llevó a cabo durante la hospitalización neonatal y se evaluaron resultados como la mortalidad, la incidencia de displasia broncopulmonar (BPD), la duración y necesidad de ventilación mecánica, la edad gestacional al ser dado de alta, así como otras morbilidades relacionadas, entre las que se encuentran enterocolitis necrotizante (NEC), hemorragia intraventricular (IVH), retinopatía del prematuro (ROP) y sepsis.

Los resultados revelaron que la frecuencia de muerte o DBP fue parecida en los dos grupos (71% en el grupo histórico contra 69% en el que recibió budesonida, sin distinción estadísticamente significativa). Sin embargo, se notaron discrepancias significativas en los resultados: la incorporación de budesonida estuvo vinculada a una disminución de la necesidad de ventilación mecánica continua y a una reducción en el número de casos con DBP grado II o muerte (de 19 % a 12 %), así como con DBP grado III o muerte (de 31 % a 21 %). Con respecto a la seguridad, no se observó un aumento en la ocurrencia de ROP, IVH,

sepsis o NEC en el grupo tratado con budesonida. Esto indica que la intervención fue segura a corto plazo.

Es fundamental destacar, en cuanto a las restricciones metodológicas, que el diseño no aleatorizado se basa en una cohorte histórica y esto supone mayor riesgo de sesgo por confusión, ya que pueden ocurrir alteraciones a lo largo del tiempo. Asimismo, la población se redujo a recién nacidos con un peso igual o inferior a 1250 g que necesitaron intubación después de que el CPAP fracasara, lo cual restringe la posibilidad de generalizar los resultados a otros grupos de prematuros o a enfoques menos invasivos. A pesar de esto el estudio brinda pruebas clínicas significativas indicando una reducción en los casos graves de DBP, la necesidad de ventilación prolongada y el alta hospitalaria temprana.

4.3.6 Una revisión sistemática y un metanálisis del tensioactivo pulmonar combinado con budesonida en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal

Este trabajo corresponde a una revisión sistemática y metaanálisis elaborado por Yi Z., Tan Y., Liu Y., Jiang L., Luo L., Wang L., et al., en el año 2022, fue publicado en *Translational Pediatrics* y cuyo propósito era determinar la seguridad y efectividad de la combinación de surfactante pulmonar con budesonida en comparación con el surfactante solo para tratar el síndrome de dificultad respiratoria neonatal.

Con este fin, los autores llevaron a cabo una búsqueda exhaustiva en las bases de datos Cochrane Library, PubMed, CNKI, Weipu y Wanfang. Escogieron ensayos clínicos aleatorizados que incluyeran recién nacidos diagnosticados con NRDS, en los cuales la intervención consistía en surfactante más budesonida (aplicada principalmente por vía intratraqueal y ocasionalmente por inhalación/nebulización) frente al surfactante administrado por vía intratraqueal en monoterapia.

Los estudios debían reportar al menos uno de los resultados clínicos que se consideraban relevantes, como la mortalidad, las complicaciones relacionadas, la duración de la ventilación mecánica invasiva, el tiempo de hospitalización o la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP). Se llevó a cabo la evaluación de los estudios desde el punto de vista metodológico utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo, examinando aspectos como ocultación de la asignación, enmascaramiento, pérdidas, secuencia de aleatorización y reporte selectivo.

Se incluyeron 10 ensayos clínicos aleatorizados en total, que aportaron cifras variadas de sujetos de acuerdo con el resultado analizado. Para la duración de la ventilación invasiva, se tomaron en cuenta 9 investigaciones que involucraban a 912 neonatos (449 en el grupo experimental y 463 en el grupo control), por otra parte, para los resultados sobre la estancia hospitalaria las cifras variaron: 8 estudios con un total de 977 pacientes para comparar, además de otros dos estudios más con una muestra de 200 individuos que analizaron el tratamiento mediante inhalación. La dosis de budesonida que más se reportó fue de 0.25 mg/kg administrado por vía intratraqueal, junto con surfactante natural.

Los principales resultados analizados fueron la duración de la ventilación mecánica invasiva, la estancia hospitalaria, la incidencia de displasia broncopulmonar y algunas complicaciones como retinopatía del prematuro (ROP), enterocolitis necrotizante (NEC), persistencia del ductus arterioso (PDA), sepsis y mortalidad. Se evidenció que la combinación de surfactante junto con budesonida disminuyó el tiempo de ventilación mecánica invasiva de aproximadamente -1.72 días, asimismo mostró una reducción en la estancia hospitalaria con un promedio de -5.17 días. En cuanto a la displasia broncopulmonar algunos de estos estudios mostraron un efecto protector con OR de 0.52 aunque algunos otros evidenciaron

estimaciones no significativas lo que muestra que según la vía de administración y los criterios para cada ensayo evidencia diferentes respuestas. Respecto a las complicaciones mayores no existen diferencias importantes entre ambos grupos sugiriendo que el agregar budesonida no eleva los eventos adversos.

Durante la evaluación metodológica se observaron limitaciones como que solamente dos de los diez ensayos controlados aleatorios expusieron correctamente el proceso de ocultamiento y aleatorización, uno de ellos empleó triple enmascaramiento y la mayoría no describió con claridad o completamente sus métodos, lo que conlleva a aumentar el riesgo de sesgo variable clasificándolo como incierto en varias dimensiones debilitando la solidez de las conclusiones.

Los autores concluyen que la combinación de ambos medicamentos parece evidenciar beneficios a corto plazo en neonatos con síndrome de distrés respiratorio especialmente en la disminución del uso de ventilación mecánica invasiva, menor estancia hospitalaria y disminución de la incidencia de displasia broncopulmonar, aunque considera importante la creación de ensayos clínicos multi céntricos que permitan valorar los resultados más críticos.

4.3.7 Budesonida intratraqueal mezclada con tensioactivo para bebés extremadamente prematuros: El ensayo clínico aleatorizado PLUS

El ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico e internacional elaborado por Manley BJ et al., en el 2024 y publicado en JAMA. Realizado en 21 unidades neonatales de Australia, Nueva Zelanda, Canadá y Singapur, con un tamaño muestral de 1 059 lactantes extremadamente pretérmino (<28 semanas de gestación), todos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria neonatal que habían recibido surfactante dentro de las primeras 48 horas de vida. La inclusión se realizó entre las 6 y 12 horas posteriores a la primera dosis de

surfactante, siempre que los infantes no hubieran recibido previamente corticoides postnatales por cualquier vía.

La investigación consiste en dos grupos los cuales se le administra budesonida intratraqueal a dosis de 0.25 mg/kg junto con surfactante (grupo experimental), mientras que al grupo control se le administra surfactante intratraqueal con placebo. El propósito principal fue establecer la supervivencia libre de displasia broncopulmonar (DBP) a las 36 semanas de edad postmenstrual (EPM). Mientras que los resultados secundarios abarcaron la duración de la estancia en el hospital, la edad postmenstrual al dejar el oxígeno, el soporte respiratorio necesario, la aparición de eventos adversos graves, además de un plan para dar seguimiento durante dos años y evaluar así los efectos a largo plazo.

Los resultados fundamentales indicaron que la supervivencia sin DBP a las 36 semanas EPM fue parecida en los dos grupos: el grupo experimental tuvo un 25.6% y el grupo control, un 22.6%, con una diferencia de riesgo ajustada del 2.7%, lo cual no llegó a ser significativo desde el punto de vista estadístico. En el grupo experimental, la supervivencia a las 36 semanas fue algo más alta (80.6% frente a 83.2%), sin embargo, entre los sobrevivientes, la incidencia de DBP fue casi igual (71.9% frente a 69.3%). Además, en el grupo de budesonida combinada con surfactante, la mediana de edad postmenstrual cuando se interrumpió el oxígeno fue de 38 semanas, mientras que en el control fue de 37 semanas; nuevamente, no hubo diferencias significativas. La duración de la estancia hospitalaria fue la misma para ambos grupos (mediana: 110 días). En cuanto a la seguridad, no se encontraron aumentos en la frecuencia de sucesos adversos graves relacionados con la intervención.

Las fortalezas metodológicas que sobresalen son el tamaño muestral, la aleatorización y el doble enmascaramiento del diseño, además de la importancia clínica de la población. Sin

embargo, el estudio tiene algunas limitaciones: primero, los hallazgos no revelaron un beneficio evidente en el desenlace primario, lo cual contradice investigaciones más pequeñas y algunos metaanálisis anteriores que indicaban eficacia; segundo, la cantidad de dosis suministradas y la cronología fueron diferentes a las de estudios previos, lo que podría haber tenido algún efecto en los resultados; por último, aún faltan datos a largo plazo, lo que imposibilita llegar a conclusiones definitivas sobre seguridad y beneficios duraderos.

En general, el ensayo PLUSS proporciona una evidencia importante que diversifica los resultados de investigaciones anteriores, debido a que indica que la combinación de surfactante con budesonida podría no tener un impacto significativo en la supervivencia libre de DBP en prematuros extremos, a pesar de tampoco evidenciar aumentos en la morbilidad temprana. Por lo tanto, este ensayo debe ser considerado un estudio clave para la síntesis de evidencia, y sus hallazgos exigen que se haga una interpretación cuidadosa de las ventajas descritas en ensayos más pequeños. Esto enfatiza la necesidad de realizar investigaciones adicionales con seguimiento a largo plazo para establecer la aplicabilidad clínica de la intervención.

4.3.8 Uso de budesonida asociado con un tensioactivo pulmonar para prevenir la displasia broncopulmonar en recién nacidos prematuros - Una revisión sistemática

El estudio corresponde a una revisión sistemática elaborada por Moraes et al. en el año 2023, publicado en *Journal of Pediatrics*, cuyo propósito fue reunir y analizar la evidencia respecto al uso de budesonida combinada con surfactante pulmonar, en comparación con el surfactante solo, para prevenir la displasia broncopulmonar (DBP) o la muerte en recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria.

Para ello, se realizó una búsqueda amplia y estructurada en bases de datos biomédicas reconocidas, como MEDLINE y Embase, utilizando una estrategia clara y reproducible. De esta manera se identificaron tanto ensayos clínicos aleatorizados (ECA) como estudios observacionales que evaluaban de manera directa la eficacia de ambas intervenciones. Los criterios de inclusión se enfocaron en resultados clínicamente relevantes: como desenlace principal, la combinación de DBP o muerte, y como secundarios, la mortalidad por separado, la duración de la ventilación mecánica, la necesidad de reintubación, la estancia hospitalaria y la presencia de efectos adversos.

En total, la revisión integró seis estudios (cuatro ECA y dos observacionales), los autores comentan sobre la variedad que existe entre los estudios en distintos niveles como por ejemplo el tipo de surfactante que se utiliza, la forma y técnica en la que se administra y la diferencia entre las poblaciones por sus rangos de edad gestacional y sus criterios para definir displasia broncopulmonar. Esto constituyó un impedimento para ejercer una recomendación única y general, por tanto, ellos comentan que, pese a que los resultados son prometedores, se deben leer de forma cautelosa por falta de limitaciones en algunos estudios.

En total, la revisión integró seis estudios (cuatro ECA y dos observacionales), los autores comentan sobre la variedad que existe entre los estudios en distintos niveles como por ejemplo el tipo de surfactante que se utiliza, la forma y técnica en la que se administra y la diferencia entre las poblaciones por sus rangos de edad gestacional y sus criterios para definir displasia broncopulmonar. Esto constituyó un impedimento para ejercer una recomendación única y general, por tanto, ellos comentan que, pese a que los resultados son prometedores, se deben leer de forma cautelosa por falta de limitaciones en algunos estudios.

Respecto a los resultados resumidos en la revisión, tres de los cuatro ECA incluidos evidenciaron una disminución significativa desde el punto de vista estadístico en el resultado de DBP o muerte mediante la combinación surfactante con budesonida. Por otro lado, los 6 estudios no encontraron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico para ese resultado primordial. La revisión indica que, en los ECA que arrojaron resultados positivos, la intervención más eficaz consistía en combinar Poractant® con budesonida a una dosis de 0.25 mg/kg, incorporada al surfactante y suministrada utilizando procedimientos relativamente menos invasivos; sin embargo, no todos los estudios siguieron rigurosamente el mismo protocolo de mezcla, volumen o dosis.

Para el análisis de los datos, los autores recurrieron sobre todo a una síntesis narrativa. En los casos en que fue posible, extrajeron cifras concretas de cada estudio (como número de eventos, medias o desviaciones estándar) para mostrar la magnitud del efecto. No obstante, la heterogeneidad metodológica hizo difícil realizar un metaanálisis global, por lo que recomendaron que futuros trabajos extraigan los datos primarios de cada estudio y realicen análisis por subgrupos según tipo de surfactante, vía de administración y edad gestacional.

En lo referente a la seguridad, no se identificaron aumentos significativos referentes a complicaciones graves atribuibles a la budesonida añadida al surfactante. Aun así, los autores destacan que la información sobre los efectos a mediano y largo plazo sigue siendo insuficiente, ya que la mayoría de los estudios son de tamaño limitado y sin seguimientos prolongados. Por ello, hacen un llamado a interpretar los resultados con cautela y a promover ensayos futuros con seguimiento estructurado.

Finalmente, se reconocen varias limitaciones: la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos, el escaso número de ECA grandes y bien diseñados, y la falta de evidencia sólida sobre la seguridad en el largo plazo.

4.3.9 Surfactante pulmonar combinado con budesonida en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal

Este artículo de Guo H. et al., comprende una carta al editor como una mirada crítica al metaanálisis de Yi et al., fue publicado en *Translational Pediatrics* en el año 2023. En este sentido, los autores de la carta no buscan aportar nuevos datos, sino cuestionar la seguridad de las conclusiones del metaanálisis y advertir sobre sus debilidades metodológicas.

En su análisis, Guo y su equipo reconocen que el trabajo de Yi et al. mostraba resultados alentadores, entre ellos una reducción en la duración de la hospitalización, menor necesidad de ventilación invasiva y una disminución en la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP). Sin embargo, aconsejan interpretar estos hallazgos con cautela debido a inconsistencias importantes. Como, por ejemplo, la desigualdad en la cantidad de pacientes, este error provoca dudas respecto a la validez de los análisis estadísticos.

Otro punto señalado es la falta de uniformidad en los desenlaces reportados por los estudios primarios incluidos. Algunos trabajos evaluaban duración de la ventilación, otra duración del soporte respiratorio; en cuanto a mortalidad, las definiciones también variaban, y lo mismo ocurría con los criterios para diagnosticar DBP. Esta falta de homogeneidad puede sesgar los resultados si no se aborda mediante análisis de subgrupos. A ello se suma la variabilidad en la forma de administrar la combinación terapéutica, que iba desde la instilación intratraqueal hasta la nebulización o técnicas mínimamente invasivas. Si bien Yi et al. hicieron un análisis por vía de administración, Guo et al. sugieren que también deberían haberse considerado

comparaciones según la dosis de budesonida, dado que los estudios no siempre emplearon la misma concentración ni el mismo volumen del fármaco.

Por último, los autores reprochan la ausencia de pruebas de sesgo de publicación y la falta de un análisis de sensibilidad que evalúe la magnitud de los resultados frente a la exclusión de algún estudio individual. Estos descuidos metodológicos, según los autores, producen que las conclusiones del metaanálisis de Yi et al. deban ser tomadas con prudencia.

En conclusión, aunque la carta de Guo et al. no brinda datos nuevos, sí genera un aporte valioso al evidenciar errores de reporte y potenciales sesgos. Este tipo de observaciones son especialmente relevantes al integrar metaanálisis previos dentro de revisiones sistemáticas más amplias, ya que ayudan a contextualizar la calidad y confiabilidad de la evidencia disponible.

4.3.10 Terapia combinada con tensioactivo endotraqueal y budesonida en el síndrome de dificultad respiratoria aguda neonatal debido a la sepsis de inicio tardío

Este artículo comprende un estudio retrospectivo, transversal y observacional elaborado por Okbay Gunes y Bozkaya en el año 2024 y publicado en la revista científica Archives of Iranian Medicine. Su principal objetivo fue valorar los efectos de la administración endotraqueal de surfactante combinado con budesonida, a corto plazo, en neonatos con síndrome de distres respiratorio secundario a sepsis neonatal de inicio tardío.

La muestra estuvo constituida por 20 recién nacidos prematuros con edad gestacional alrededor de 29,2 semanas y un peso al nacer de 1120g los cuales recibían ventilación oscilatoria de alta frecuencia por insuficiencia respiratoria severa. Se les administró una dosis

única de poractant alfa (200 mg/kg) mezclado con budesonida (0,25 mg/kg) por vía endotraqueal luego de maniobras de reclutamiento al violar.

Se encontró que se presentaron mejoras evidentes en cuanto a parámetros de oxigenación 2 horas posterior a la administración. La FiO_2 disminuyó de una mediana de 0,75 a 0,55 saturación de oxígeno se redujo de 8,03 a 4,71. De la misma forma la saturación de oxígeno aumentó de 93% a 95% y el pH sanguíneo evidenció una leve mejoría de 7,20 a 7,22. También se encontró una disminución importante en el PCO_2 (62,7 a 53,5 mmHg) y la presión arterial sistólica y diastólica se incrementaron en promedio 4 mmHg, aunque se mantuvieron dentro de rangos normales y sin impacto clínico en la presión arterial media.

En cuanto a los resultados clínicos, el 80% de los casos mostraron displasia broncopulmonar (BPD) y la tasa de mortalidad fue del 30%. El promedio de días de estancia en el hospital fue 55,9. Es importante destacar que el análisis no tuvo un grupo de control, lo que restringe la posibilidad de relacionar directamente las ventajas con la combinación de surfactante y budesonida. Sin embargo, los resultados indican un impacto positivo inmediato en la oxigenación de los recién nacidos con NARDS vinculados a sepsis tardía, sugiriendo que esta combinación terapéutica podría ser una estrategia prometedora, aunque todavía necesita más validación a través de ensayos clínicos controlados con muestras más grandes.

CAPITULO V

DISCUSION E INTERTPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.1 RESUMEN DE LOS RESULTADOS PRINCIPALES

5.1.1 Beneficios del uso de factor surfactante y budesonida en el síndrome de distrés respiratorio.

Los resultados clínicos en neonatos prematuros mejoran notablemente cuando se utiliza el tratamiento combinado de surfactante y budesonida, según la evidencia disponible. Este enfoque ha logrado reducir el número de neonatos que requieren ventilación mecánica invasiva, acortar el tiempo que permanecen en el hospital y disminuir la frecuencia de una complicación grave llamada displasia broncopulmonar, todo esto respaldado por diversos estudios clínicos controlados y observacionales.

Aunque algunos ensayos, como el estudio multicéntrico PLUSS, no encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de DBP, sí verificaron que el tratamiento es seguro y que no hubo un aumento en los eventos adversos.

Por otra parte, estudios más pequeños han mostrado beneficios especialmente en neonatos que nacen con muy bajo peso (menos de 1500 gramos) y antes de las 30 semanas de gestación. En estas situaciones, la combinación de surfactante y budesonida ayudó a estabilizar de forma temprana la respiración y la circulación del recién nacido.

Por eso, aunque esta combinación aún no es un tratamiento común en todos los centros, representa una alternativa esperanzadora que podría mejorar el pronóstico respiratorio de los neonatos prematuros.

5.1.2 Factores asociados que llevan a la población neonatal a presentar síndrome de distrés respiratorio.

El análisis de la literatura confirma que la prematuridad y el bajo peso al nacer continúan siendo los principales factores de riesgo para el SDR. Otros elementos, como el sexo

masculino, la diabetes gestacional, la asfixia perinatal, las infecciones y la isquemia intraparto, incrementan la vulnerabilidad de los neonatos.

Estas circunstancias predisponen a una producción insuficiente o inactivación del surfactante pulmonar, lo que provoca un colapso alveolar, hipoxemia y complicaciones sistémicas. Viéndolo de esta manera, la aplicación temprana de surfactante exógeno en conjunto con la budesonida busca disminuir la cascada inflamatoria que conlleva al daño pulmonar.

Distintos estudios indican que el grado de inmadurez pulmonar se relaciona mayoritariamente con la edad gestacional. En neonatos menores de 32 semanas, los neumocitos tipo II aún no sintetizan cantidades suficientes de dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), componente esencial del surfactante, lo que genera colapso alveolar y disminución del intercambio gaseoso.

De la misma manera los factores maternos y perinatales ocupan un papel importante, la diabetes gestacional, por ejemplo, puede retrasar la maduración pulmonar por la hiperinsulinemia, mientras que la asfixia perinatal y la isquemia intraparto provocan daño epitelial y reducen la capacidad de síntesis de surfactante endógeno. Asimismo, la sepsis neonatal y la neumonía congénita generan una respuesta inflamatoria que inactiva el surfactante ya producido.

5.1.3 Relación entre el uso de factor surfactante y budesonida en neonatos con distrés respiratorio con beneficios para la salud

La razón por la cual se agrega la budesonida al tratamiento conjunto con surfactante exógeno se fundamenta en que la acción antiinflamatoria local de este provoca una reducción en la lesión pulmonar lo cual favorece la evolución clínica del neonato. Los diferentes artículos investigados señalan beneficios como una disminución en la incidencia y severidad de la

displasia broncopulmonar, así como la necesidad de dosis adicionales de surfactante exógeno. De la misma forma que induce a un menor tiempo de uso de ventilación mecánica invasiva y soporte de oxígeno en el paciente.

Algunos estudios evidencian que cuando se combinan estos dos fármacos se obtiene una mejora en los parámetros de oxigenación y una recuperación más pronta de la función pulmonar lo cual produce un descenso en la necesidad de ventilación mecánica en los pacientes.

El ensayo clínico PLUSS de Manley et al., 2024 demuestra que, pese a que la supervivencia libre de displasia broncopulmonar no evidencia diferencias significativas entre los grupos tratados únicamente con surfactante y aquellos tratados con la combinación de surfactante más budesonida, la intervención no aumentó los efectos adversos graves, lo que confirma su seguridad. Este aspecto es clínicamente relevante, ya que garantiza que la administración intratraqueal conjunta no eleva la incidencia de complicaciones como la retinopatía del prematuro, la enterocolitis necrotizante o la sepsis neonatal.

No obstante, la evidencia presenta diferencias importantes. Algunos estudios carecen de enmascaramiento riguroso o presentan tamaños muestrales muy pequeños, lo que genera un nivel de certeza moderado. Por lo tanto, por más alentadores que sean los resultados, es importante que se realicen más ensayos de seguimiento a largo plazo.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- El síndrome de distrés respiratorio neonatal sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad en recién nacidos prematuros. De acuerdo con los estudios analizados su incidencia aumenta al mismo tiempo que disminuye la edad gestacional y el peso al nacer, por lo cual es importante implementar estrategias preventivas y tratamientos tempranos con el fin de brindar protección a este grupo tan vulnerable.
- El uso de surfactante exógeno continúa siendo la base fundamental del tratamiento inicial en el síndrome de distrés respiratorio, debido a que mejora la oxigenación y disminuye las complicaciones respiratorias agudas. Por tanto, administrarlo durante las primeras horas de vida, ayuda a reducir de manera importante la necesidad de ventilación invasiva prolongada.
- La mezcla de budesonida con surfactante presenta beneficios clínicos adicionales en comparación con el surfactante solo, sobre todo en lo que respecta a disminuir la incidencia y severidad de la displasia broncopulmonar, una de las complicaciones crónicas más comunes en estos pacientes.
- Según algunos estudios clínicos, esta combinación de terapias tiene la posibilidad de reducir la mortalidad neonatal, sobre todo en subgrupos con alto riesgo, como los que tienen un peso por debajo de 1500 gramos o una edad gestacional menor a las 30 semanas. Esto permite individualizar el tratamiento según el perfil del neonato
- Desde el punto de vista fisiopatológico, cuando la budesonida se administra junto con surfactante exógeno, esta actúa como antiinflamatorio local ayudando a controlar la cascada inflamatoria provocada por el daño alveolar y la ventilación mecánica. Esto sugiere que puede proteger el tejido pulmonar en las etapas tempranas del desarrollo.

- De acuerdo con los estudios revisados esta combinación podría disminuir la necesidad de dosis adicionales de surfactante exógeno, reducir significativamente el requerimiento de ventilación mecánica y acortar la estancia hospitalaria, lo que traduce en mejores resultados clínicos para los neonatos y un ahorro a nivel de sistema de salud.
- No obstante, la literatura revisada evidencia gran variedad en los métodos utilizados ya que se emplearon diferentes tipos de surfactante, distintas dosis de budesonida, así como diversas técnicas de administración, como INSURE, LISA, instilación directa y nebulización. Esta falta de estandarización dificulta la posibilidad de crear recomendaciones aplicables de forma general.
- Asociado a esto, la mayoría de estos estudios cuentan con muestras pequeñas, además de carecer de seguimiento a largo plazo, esto evidencia una limitación en la evaluación de los efectos de esta terapia combinada sobre el desarrollo pulmonar crónico, el neurodesarrollo y la calidad de vida futura de los neonatos.
- Aunque los resultados son alentadores, el uso combinado de surfactante y budesonida todavía no se ha establecido como un estándar internacional en el tratamiento de neonatos. Sin embargo, la evidencia emergente lo señala como una opción terapéutica prometedora que podría cambiar la práctica clínica en las unidades de cuidados intensivos neonatales, siempre y cuando se confirme con estudios más sólidos.
- En resumen, esta revisión sistemática apoya la idea de que la combinación de budesonida con surfactante en el síndrome de distrés respiratorio neonatal puede mejorar los resultados respiratorios y reducir las complicaciones a corto plazo. No obstante, es fundamental continuar realizando investigaciones con mayor solidez en

su metodología y seguimiento a largo plazo, para de esta forma lograr incorporar esta intervención de forma definitiva en los protocolos clínicos.

6.2 RECOMENDACIONES

- Instaurar guías clínicas actualizadas en las unidades de cuidados intensivos neonatales que incluyen el uso de ambos medicamentos combinados, principalmente en recién nacidos prematuros con un peso menor a 1500 g, ya que los diferentes estudios evidencian beneficios en la reducción de la displasia broncopulmonar y un acortamiento en el tiempo de uso de ventilación mecánica.
- Fomentar la creación de programas que capaciten de manera continua al personal de salud con el fin de difundir las evidencias más recientes y garantizar de esta forma una aplicación adecuada y segura de este tratamiento.
- Reforzar los controles prenatales y perinatales para lograr identificar madres con factores de riesgo como diabetes gestacional, amenaza de parto pretérmino, hipertensión, antecedente de partos prematuros previos, infecciones para lograr prevenir o disminuir la incidencia del síndrome de distrés respiratorio.
- Crear protocolos de monitoreo neonatal temprano en el que se realice un cribado sistemático de posibles factores de riesgo como edad gestacional y peso al nacer, para anticipar una intervención rápida y oportuna.
- Elaborar estudios tanto en Costa Rica como en Latinoamérica que valoren la eficacia y seguridad de la combinación de ambos medicamentos y de esta manera ajustar la evidencia internacional a nuestra realidad local.
- Crear protocolos hospitalarios estandarizados que especifiquen dosis, vía de administración y criterios de selección de pacientes para garantizar una aplicación

más uniforme y basada en evidencia clínica con el fin de mejorar la salud de los neonatos con síndrome de distrés respiratorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yadav S, Lee B. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. [Updated 2023 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560779/>
2. Rodríguez, A. C., Álvarez, B. G., & Lozano, B. O. (2023). *El surfactante pulmonar, un sistema lipoproteico clave para la mecánica respiratoria*. https://doi.org/10.18567/sebbmrev_215.202303.dc004
3. Tashkin, D. P., Lipworth, B., & Brattsand, R. (2019). Benefit:Risk Profile of Budesonide in Obstructive Airways Disease. *Drugs*, 79(16), 1757-1775. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01198-7>
4. Barrios Fernández, A., Barán Wasilchuk, M. T., Sosa Arguello, L., Aguilar, M., & Avalos, S. (2016). *Manual de Atención Neonatal* (2da edición). Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/portal/adjunto/9fac93-MANUALDEATENCINNEONATAL.AUTORIZADOMSPBSRESOLUCINMINISTERIALSGN816.pdf>
5. Phattraprayoon, N., Tan, B., & Takuathung, M. N. (2025). Efficacy of pulmonary surfactant with budesonide in premature infants: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 20(1), e0312561. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0312561>
6. Tang, W., Chen, S., Shi, D., Ai, T., Zhang, L., Huang, Y., Fan, Y., & Du, Y. (2021). Effectiveness and safety of early combined utilization of budesonide and surfactant by airway for bronchopulmonary dysplasia prevention in premature infants with

- RDS: A meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*, 57(2), 455-469. <https://doi.org/10.1002/ppul.25759>
7. *Investigación cualitativa - Qualtrics*. (2023, 26 octubre). Qualtrics. <https://www.qualtrics.com/es/gestion-de-la-experiencia/investigacion/investigacion-cualitativa/#:~:text=La%20investigaci%C3%B3n%20cualitativa%20es%20un,decisi%C3%B3n%20y%20de%20su%20motivaci%C3%B3n>.
 8. *PRISMA statement*. (s. f.). PRISMA Statement. <https://www.prisma-statement.org/>
 9. *Guides: Systematic Reviews: What is a Systematic Review?* (s. f.). <https://musc.libguides.com/systematicreviews>
 10. García Lago, M., Medranda Cano, K., Faubla Zambrano, M., & Delgado Vélez, E. (2021). Riesgos del síndrome de distrés respiratorio en recién nacidos. *RECIAMUC*, 5(2). <https://doi.org/10.26820/reciamuc>
 11. Safa, F. B., Noorishadkam, M., Lookzadeh, M. H., Mirjalili, S. R., & Ekraminasab, S. (2023). Budesonide and Surfactant Combination for Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates and Evaluation Outcomes. *Journal Of Clinical Neonatology*, 12(4), 135-141. https://doi.org/10.4103/jcn.jcn_52_23
 12. Zhang, C. (2021). Evaluation of the Efficacy of Budesonide Combined with Pulmonary Surfactants on the Neonatal Respiratory Distress Syndrome by Pulmonary Ultrasonography. *Scientific Programming*, 2021, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2021/2329524>
 13. He, B., Zhuang, J., Ye, B., & Liu, G. (2019). Meta-analysis of the efficacy of pulmonary surfactants combined with budesonide for the prevention of

- bronchopulmonary dysplasia. *Research Square* (*Research Square*). <https://doi.org/10.21203/rs.2.12087/v1>
14. Marzban, A., Mokhtari, S., Tavakkolian, P., Mansouri, R., Jafari, N., & Maleki, A. (2024). The impact of combined administration of surfactant and intratracheal budesonide compared to surfactant alone on bronchopulmonary dysplasia (BPD) and mortality rate in preterm infants with respiratory distress syndrome: a single-blind randomized clinical trial. *BMC Pediatrics*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04736-9>
 15. Kothe, T. B., Sadiq, F. H., Burleyson, N., Williams, H. L., Anderson, C., & Hillman, N. H. (2019). Surfactant and budesonide for respiratory distress syndrome: an observational study. *Pediatric Research*, 87(5), 940-945. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0663-6>
 16. Yi, Z., Tan, Y., Liu, Y., Jiang, L., Luo, L., Wang, L., Lei, W., Tan, J., & Yan, R. (2022). A systematic review and meta-analysis of pulmonary surfactant combined with budesonide in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Translational Pediatrics*, 11(4), 526-536. <https://doi.org/10.21037/tp-22-8>
 17. Manley, B. J., Kamlin, C. o. F., Donath, S. M., Francis, K. L., Cheong, J. L. Y., Dargaville, P. A., Dawson, J. A., Jacobs, S. E., Birch, P., Resnick, S. M., Schmölzer, G. M., Law, B., Bhatia, R., Bach, K. P., De Waal, K., Travadi, J. N., Koorts, P. J., Berry, M. J., Lui, K., . . . Jeong, W. (2024). Intratracheal Budesonide Mixed With Surfactant for Extremely Preterm Infants. *JAMA*, 332(22), 1889. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.17380>

18. Moraes, L. H. A., Coelho, R. M. D., Beozzo, G. P. N. D. S., De Araújo Monteiro Yoshida, R., De Albuquerque Diniz, E. M., & De Carvalho, W. B. (2022). Use of budesonide associated with a pulmonary surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia in premature newborns – A systematic review. *Jornal de Pediatria*, 99(2), 105-111. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2022.10.007>
19. Guo, H., Chen, X., Hui, H., Feng, Q., & He, Y. (2023). Pulmonary surfactant combined with budesonide in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Translational Pediatrics*, 12(6), 1288-1289. <https://doi.org/10.21037/tp-23-30>
20. Gunes, A. O., & Bozkaya, A. (2024). Endotracheal Surfactant and Budesonide Combination Therapy in Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome due to Late-Onset Sepsis. *Archives Of Iranian Medicine*, 27(10), 573-579. <https://doi.org/10.34172/aim.31725>

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CENTRO DE INFORMACION TECNOLOGICO (CENIT)
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION**

San José, Diciembre 2025

Señores:
Universidad Hispanoamericana
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) Nazareth María Ramos Tencio con número de identificación 305220135 autor (a) del trabajo de graduación titulado “Uso del surfactante y budesonida en neonatos con distrés respiratorio relacionado con los beneficios para la salud. Revisión sistemática 2019 – 2024” presentado y aprobado en el año 2025 como requisito para optar por el título de Licenciatura en Medicina y Cirugía; Si autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,



305220135

Firma y Documento de Identidad

ANEXO 1 (Versión en línea dentro del Repositorio)
LICENCIA Y AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA PUBLICAR Y
PERMITIR LA CONSULTA Y USO

Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio institucional

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.

b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana

c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.

d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.

e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.

g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las "Condiciones de uso de estricto cumplimiento" de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.

CARTA DEL LECTOR

San José, 01 / 12/ 2025

Departamento de Servicios Estudiantiles
Universidad Hispanoamericana
Presente

Estimados señores:

La estudiante Nazareth Ramon Tencio, cédula de identidad número 3 -0522-0135 , me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **“USO DEL SURFACTANTE Y BUDESONIDA EN NEONATOS CON DISTRÉS RESPIRATORIO RELACIONADO CON LOS BENEFICIOS PARA LA SALUD. REVISIÓN SISTEMÁTICA 2019 - 2024.”**

Este ha sido elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y, la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones esenciales correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con los requisitos para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,

Julia Fernández Monge
1-0463-0302
MED2114

San José, Jueves 30 de octubre de 2025

Señores

Departamento de Servicios estudiantiles

Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

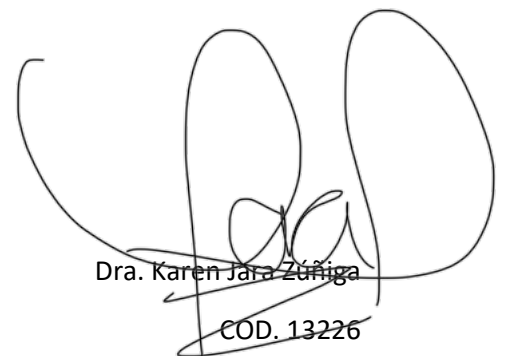
El estudiante RAMOS TENCIO NAZARETH cédula de identidad número 305220135, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación el trabajo de **USO DEL SURFACTANTE Y BUDESONIDA EN NEONATOS CON DISTRÉS RESPIRATORIO RELACIONADO CON LOS BENEFICIOS PARA LA SALUD. REVISIÓN SISTEMÁTICA 2019 - 2024**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se ha incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas durante el proceso de tutoría; y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación, antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos, conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

A.	ORIGINAL DEL TEMA	10%	7%
B.	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	15%
C.	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	30%	28%
D.	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	19%
E.	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEÓRICO	20%	18%
F.	TOTAL		87%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura

Atentamente



Dra. Karen Jara Zúñiga
COD. 13226

DECLARACIÓN JURADA

Yo Nazaroth Ramos Tenuo, mayor de edad, portador de la cédula de identidad número 305220135 egresado de la carrera de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, hago constar por medio de éste acto y debidamente apercibido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen en el Tribunal Examinador de mi trabajo de tesis para optar por el título de Licenciatura, juro solemnemente que mi trabajo de trabajo de investigación titulado: Uso de surfactante y budesonida en neonatos con distrés respiratorio relacionado con los beneficios para la salud. Revisión

sistemática 2019-2024 es una obra original que ha respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derecho Conexos número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte; artículo 70. Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original. Asimismo, quedo advertido que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público.

En fe de lo anterior, firmo en la ciudad de San José, a los veintinueve días del mes de octubre del año dos mil veinticinco.



Firma del estudiante

Cédula: 305220135