



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

Eficacia de la inhalación temprana de Budesonida comparado con placebo en neonatos prematuros para la prevención de displasia broncopulmonar: Revisión sistemática y Metaanálisis

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

Médico Cirujano

AUTORA:

Gutierrez Chavez, Joselyn Brigitte (orcid.org/0000-0002-9328-1539)

ASESOR:

Mgtr. Barboza Meca, Joshuan Jordano (orcid.org/0000-0002-2896-1407)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades No Transmisibles

LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:

Promoción de la salud, nutrición y salud alimentaria

TRUJILLO - PERÚ

2023

DEDICATORIA

Este logro está dedicado con amor y gratitud a mis padres, Roger y Elva, cuya dedicación y valores han sido mi faro en este viaje académico. A mis Hermanos Giancarlo y Rogercito, este logro lleva impresa la esencia de nuestra unidad y amor compartido. Que esta tesis sea un testimonio de nuestra fortaleza como familia y de la importancia de la colaboración. Agradezco también a Dios, por ser la fuente de inspiración y por otorgarme la fuerza necesaria para superar los desafíos. Con humildad y agradecimiento, dedico este logro a quienes han sido la base de mi existencia y el motor que impulsa mis logros, incluido mi leal compañero Derek, cuya compañía y amor incondicional ha sido un bálsamo en los días difíciles.

AGRADECIMIENTO

A mis padres, Roger y Elva, les agradezco desde lo más profundo de mi corazón. Su sacrificio y dedicación han sido la brújula que ha guiado mi camino académico. Gracias por ser mi fuente inagotable de apoyo, aliento y amor incondicional. Cada esfuerzo y renuncia que han hecho ha sido la base sobre la cual construí este logro. Vuestra fe en mí ha sido mi mayor motivación, y este logro es, en gran medida, el reflejo de vuestro compromiso y enseñanzas.

A mi familia en general sobre todo a mis Hermanos Giancarlo y Rogercito, les agradezco por estar siempre presentes en cada paso de mi travesía. Vuestras palabras de aliento y gestos de apoyo han sido un recordatorio constante de la importancia de la conexión familiar. Este logro no solo es mío, sino también vuestro, pues cada uno de ustedes, incluido mi fiel amigo de cuatro patas, Derek, han dejado una marca indeleble en mi vida. A través de los altibajos, su constante presencia ha sido mi mayor fortaleza.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Carátula	
Dedicatoria	ii
Agradecimiento	iii
Índice de contenido	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	5
III. METODOLOGÍA	8
3.1. Tipo y diseño de investigación	8
3.2. Variables y operacionalización.....	8
3.3. Población, muestra y muestreo.....	8
3.4. Criterios de elegibilidad:	9
3.5. Procedimientos y técnicas	9
3.6. Método de análisis de datos.....	10
3.7. Aspectos éticos	10
IV. RESULTADOS	12
4.1. Selección de los estudios.....	12
4.2. Características de los estudios incluidos	12
4.3. Riesgo de sesgo	13
4.4. Efecto sobre los resultados primarios	14
4.5. Efecto sobre los resultados secundarios	15
V. DISCUSIÓN	18
VI. CONCLUSIONES	23
VII. RECOMENDACIONES	24
REFERENCIAS	25
ANEXOS	29

RESUMEN

Objetivo: Determinar cuál es la eficacia de la inhalación temprana de budesonida comparado con placebo en neonatos prematuros para la prevención de displasia broncopulmonar.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática con meta-análisis. Se utilizaron búsquedas de las bases de datos Pubmed, Scopus, Web of Science y EMBASE hasta junio de 2023, sin restricciones de lenguaje o fecha de publicación. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para seleccionar los estudios relevantes. En cuanto al análisis de riesgo de sesgo, se utilizó la herramienta RoB 2.

Resultados: Los resultados principales indicaron que la budesonida inhalatoria redujo significativamente el riesgo de DBP en neonatos prematuros en un 37% en comparación con el placebo. Sin embargo, no se observó un decrecimiento relevante en la mortalidad. La budesonida también demostró aumentar la tasa de notoriedad en la extubación en un 6%, pero no afectó la duración de la ventilación invasiva ni la estancia hospitalaria.

Conclusión: La budesonida inhalatoria parece ser efectiva en la preparación de DBP en neonatos inmaduros, con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, se necesita más investigación para comprender completamente su impacto en la mortalidad y otros resultados secundarios.

Palabras clave: Neonatos prematuros; Budesonida; Placebo; Displasia broncopulmonar; Mortalidad; Eficacia

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of early inhalation of budesonide compared to placebo in preterm neonates for the prevention of bronchopulmonary dysplasia (BPD).

Methods: A systematic review with meta-analysis was conducted. Searches were performed in the PubMed, Scopus, Web of Science, and EMBASE databases until June 2023, with no language or publication date restrictions. Inclusion and exclusion criteria were applied to select relevant studies. Risk of bias analysis was conducted using the RoB 2 tool.

Results: The main results indicated that inhaled budesonide significantly reduced the risk of BPD in preterm neonates by 37% compared to placebo. However, there was no significant reduction in mortality. Budesonide also demonstrated a 6% increase in the extubation success rate but did not affect the duration of invasive ventilation or hospital stay.

Conclusion: Inhaled budesonide appears to be effective in preventing BPD in preterm neonates with an acceptable safety profile. However, further research is needed to fully understand its impact on mortality and other secondary outcomes.

Keywords: Preterm neonates; Budesonide; Placebo; Bronchopulmonary dysplasia; Mortality; Efficacy.

I. INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) es una complicación común en neonatos prematuros, especialmente en aquellos de muy bajo peso al nacer (1). Se caracteriza por un desarrollo anormal de los pulmones y puede resultar en una función pulmonar deficiente a largo plazo. La DBP puede tener consecuencias significativas en la salud respiratoria de los neonatos, aumentando el riesgo de enfermedades respiratorias crónicas y discapacidades a lo largo de su vida.

La DBP afecta principalmente a los neonatos prematuros, especialmente a aquellos que requieren ventilación mecánica y oxigenoterapia prolongada. Estos neonatos tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones respiratorias y requieren cuidados intensivos prolongados. La DBP puede tener una conmovión relevante en la condición de vida de los neonatos afectados, así como en sus familias, debido a la necesidad de hospitalización prolongada y el riesgo de discapacidades a largo plazo (2).

La prematuridad es un componente de riesgo clave para el aumento de la DBP, esto se debe a que los pulmones de los neonatos prematuros no están completamente desarrollados, haciéndolos más susceptibles a la lesión pulmonar y a la inflamación (3). Otros factores que pueden contribuir a la DBP incluyen la exposición a la ventilación mecánica, la oxigenoterapia, la infección y la respuesta inflamatoria excesiva en los pulmones (4).

La evidencia existente sugiere que la inflamación pulmonar desempeña un papel importante en el desarrollo de la DBP. Se ha planteado que la inhalación temprana de Budesonida, un corticosteroide inhalado con propiedades antiinflamatorias, podría reducir la inflamación y prevenir la DBP en neonatos prematuros (5). Sin embargo, la evidencia sobre la eficacia de la inhalación temprana de Budesonida en la prevención de la DBP es limitada y contradictoria. Algunos estudios han mostrado beneficios potenciales, mientras que otros no

han encontrado desemejanzas relevantes en la incidencia de DBP entre el grupo de medicación con Budesonida y el grupo de placebo.

La evidencia actual es limitada y contradictoria, lo que dificulta la obtención de conclusiones definitivas sobre la eficiencia de la inhalación temprana de Budesonida en la preparación de la DBP en neonatos prematuros. Además, se desconoce el impacto a largo plazo de la inhalación temprana de Budesonida en el desarrollo pulmonar y la función respiratoria de estos neonatos. También es importante evaluar la seguridad de esta intervención y los posibles efectos adversos asociados (6).

Por todo lo anterior, se necesita realizar una revisión sistemática para sintetizar la evidencia actualmente disponible y proporcionar una evaluación rigurosa de la eficiencia de la inhalación temprana de Budesonida en neonatos prematuros para la prevención de la DBP. Esto ayudará a llenar los vacíos en el conocimiento y proporcionará información importante para guiar la toma de decisiones clínicas y el diseño de futuros estudios en esta área.

Formulación del problema:

¿Cuál es la eficacia de la inhalación temprana de Budesonida comparado con placebo en neonatos prematuros para la prevención de displasia broncopulmonar?

Justificación de la investigación

La DBP es una complicación grave en neonatos prematuros y puede tener consecuencias significativas en la salud respiratoria a largo plazo. Identificar intervenciones eficaces para prevenir o reducir la incidencia de la DBP es crucial para mejorar los resultados clínicos y la condición de vida de estos enfermos. Aunque la inhalación temprana de Budesonida se ha propuesto como una estrategia para prevenir la DBP, la evidencia existente es limitada y contradictoria. La realización de una revisión sistemática permitirá recopilar, analizar y sintetizar todos los estudios relevantes publicados hasta la fecha,

proporcionando una valoración global y severa de la eficiencia de esta intervención. Los profesionales de la salud que trabajan con neonatos prematuros se enfrentan al desafío de tomar decisiones clínicas basadas en la mejor evidencia disponible. La realización de esta investigación ayudará a los clínicos a comprender mejor el beneficio potencial de la inhalación temprana de Budesonida y a tomar decisiones informadas sobre su uso en la práctica clínica, por otro lado, esta investigación también permitirá identificar posibles vacíos en el conocimiento y áreas donde se requiere más investigación. Si se observan resultados contradictorios o insuficientes, esto destacará la necesidad de realizar estudios adicionales para abordar las lagunas y mejorar la comprensión de la eficacia de la inhalación temprana de Budesonida en neonatos prematuros.

La DBP es una afección común en neonatos prematuros y su prevención adecuada puede haber un choque significativo en la salubridad pública. Si se encuentra evidencia sólida de que la inhalación temprana de Budesonida es eficaz para evitar la DBP, esto podría influir en las pautas clínicas y en la práctica habitual, mejorando los resultados a largo plazo de estos pacientes y reduciendo la carga para los sistemas de atención médica.

Objetivo general

Valorar cuál es la eficacia de la inhalación temprana de budesonida comparado con placebo en neonatos prematuros para la prevención de displasia broncopulmonar.

Objetivos específicos

- Explicar las particularidades de los ensayos clínicos que valoraron la eficiencia de la de la inhalación temprana de budesonida comparado con placebo en neonatos prematuros que sean introducidos en la revisión sistemática.
- Definir las medidas de consecuencia de los ensayos clínicos que estimaron la eficiencia de la de la inhalación temprana de budesonida comparado con

placebo en neonatos prematuros que sean introducidos en la revisión sistemática.

- Estimar el peligro de sesgo de los ensayos clínicos que determinaron la eficacia de la de la inhalación temprana de budesonida comparado con placebo en neonatos prematuros que sean introducidos en la revisión sistemática.

Hipótesis

H1: La inhalación temprana de budesonida es eficaz comparado con placebo en neonatos prematuros en la prevención de displasia broncopulmonar.

H0: La inhalación temprana de budesonida no es eficaz comparado con placebo en neonatos prematuros en la prevención de displasia broncopulmonar.

II. MARCO TEÓRICO

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año nacen 15 millones de bebés prematuros, lo que sugiere una tasa mundial de nacimientos inmaduros de aproximadamente del 11%. Los prematuros son los que nacen con menos de 37 semanas completas o menos de 259 días desde la primera fecha de la última menstruación de la mujer (7), los neonatos extremadamente prematuros y muy prematuros son los que nacen entre las 22 y menos de 32 semanas de edad gestacional (8). El nacimiento prematuro es la principal causa de defunción infantil, ya que 1 millón de niños fallecen antes de cumplir los 5 años, lo que supone el 18% de todas las defunciones de niños menores de 5 años y hasta el 35% de todas los fallecimientos de recién nacidos (<28 días) (9).

Las complicaciones asociadas al parto prematuro siguen siendo la primera razón de fallecimiento en menores de 5 años y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y fetal. La mayor parte de los partos prematuros son espontáneos e idiopáticos y sus causas no están bien definidas (10). Estos recién nacidos prematuros, enfrentan una serie de desafíos debido a la inmadurez de sus órganos y sistemas, por lo tanto, presentan un importante peligro de complicaciones en semejanza con los nacidos a término, lo que puede requerir cuidados intensivos prolongados.

Las dificultades en los recién nacidos prematuros pueden abarcar múltiples sistemas y órganos. Por ejemplo, en el sistema cardiovascular, pueden presentar persistencia del conducto arterioso, anomalías cardíacas estructurales, hipertensión pulmonar y trastornos del ritmo cardíaco (11,12); en el sistema gastrointestinal, la enterocolitis necrotizante, reflujo gastroesofágico y malabsorción (13); en el sistema nervioso central, la hemorragia intraventricular, la leucomalacia periventricular y la hipoxia-isquemia (14,15); otros sistemas y órganos también pueden verse afectados en los recién nacidos prematuros, incluyendo la retina (retinopatía del prematuro) (16), los riñones (insuficiencia renal aguda) (17), el sistema inmunológico (inmunodeficiencia) (18) y el metabolismo (alteraciones en los niveles de glucosa y calcio) (19). Otra de las

complicaciones muy significativas son las respiratorias, dentro de ella tenemos a la displasia broncopulmonar, apnea, síndrome de dificultad respiratoria, entre otras (20–22).

En 1967, Northway, Rosen y Porter explicaron una patología pulmonar en recién nacidos prematuros que tenían enfermedad de la membrana hialina (ahora conocida como síndrome de distrés respiratorio). En aquel entonces, esta afección era altamente mortal y se asociaba al uso de ventilación mecánica sin presión positiva al final de la espiración y altos niveles de oxígeno suplementario. A pesar de un grado de prematuridad relativamente leve, la recuperación de la lesión de las vías respiratorias y el parénquima pulmonar era lenta y prolongada en muchos recién nacidos prematuros. Los autores la denominaron displasia broncopulmonar (DBP) debido a las características histopatológicas de las vías respiratorias (23).

La DBP continúa siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en los bebés prematuros extremos. Esta enfermedad se caracteriza por la simplificación de la estructura alveolar, lo que resulta en un menor número de alvéolos agrandados debido a la disminución de la septación y a un crecimiento anormal de los vasos sanguíneos en los pulmones. Estos cambios causan alteraciones persistentes que afectan principalmente a las vías respiratorias más pequeñas, el tejido pulmonar y la circulación sanguínea pulmonar (24). Mientras que la antigua explicación se fundamentaba en la carencia de suplementos de oxígeno después de cierto tiempo, la nueva definición se centra en el tipo de asistencia respiratoria requerida (invasiva o no invasiva) y se clasifica en categorías leve, moderada o grave (25).

Los prematuros sobreviven gracias al uso de corticoesteroides prenatales, técnicas avanzadas de cuidados neonatales, dispositivos eficaces de asistencia respiratoria y tratamientos con surfactante (26). Adicionalmente se brinda cuidados de apoyo que incluyen oxigenoterapia y farmacoterapia. Para mejorar la calidad de vida general de los niños prematuros es esencial reconocer opciones de tratamiento más viables para mejorar la salud pulmonar y reducir

las complicaciones asociadas a la DBP. También hay propuestas innovadoras pero en fases experimentales incipientes como las células madre mesenquimales (CMM) y las vesículas extracelulares (VE) derivadas de CMM, incluidos los exosomas, son modalidades terapéuticas prometedoras y eficaces para el tratamiento de la DBP (27).

La DBP está relacionada con procesos inflamatorios en los pulmones inmaduros. Los corticosteroides se han utilizado ampliamente para prevenir y tratar la DBP en recién nacidos prematuros debido a sus propiedades antiinflamatorias. Sin embargo, el uso temprano de corticosteroides de forma sistémica puede tener efectos adversos significativos en el crecimiento y el desarrollo neurológico, incluyendo el riesgo de parálisis cerebral (28). Como alternativa, la administración inhalada de corticosteroides se considera atractiva, ya que puede ofrecer eficacia clínica sin efectos adversos significativos (29).

Según estudios recientes, la budesonida inhalatoria ha despertado interés en su aplicación en neonatos prematuros para la prevención de la DBP. Un estudio publicado por Yao Y et al (30), evaluó el efecto de la inhalación temprana de budesonida en neonatos prematuros, concluyendo que la BUD es eficaz en la prevención y la medicación de la DBP en niños prematuros, que puede reducir eficazmente la incidencia de DBP y otras complicaciones, mejorar los índices de gases en sangre, reducir las reacciones inflamatorias y promueve una buena función pulmonar en los niños. Estos hallazgos sugieren que la inhalación temprana de budesonida podría ser una táctica segura y efectiva para prevenir la DBP en esta población vulnerable. En base a lo anterior, los corticosteroides inhalados locales como la budesonida (BUD) podrían reducir la inflamación pulmonar con la consiguiente mejoría de la gravedad del SDR neonatal, pero con efectos adversos indetectables, en comparación con los corticosteroides sistémicos (31).

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

El presente análisis se realizó como una revisión sistemática con un enfoque en meta-análisis. Para guiar esta revisión, se emplearon los lineamientos y criterios establecidos por el PRISMA-2020, que son reconocidos como estándares de referencia en la conducción de revisiones sistemáticas y meta-análisis.

3.2. Variables y operacionalización

Pregunta PICO

- **Población:** Neonatos prematuros (< 37 semanas)
- **Intervención:** Budesonida inhalatoria (200 µg por inhalación c/12h x 14 días de vida)
- **Control:** Placebo
- **Desenlace:** Eficacia (demostrada a través de la reducción en la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP), mortalidad, durabilidad de la ventilación invasiva, mayor tasa de éxito en la extubación y menor estancia hospitalaria).

3.3. Población, muestra y muestreo

Dado que se trata de una investigación de revisión sistemática, la población de interés en este estudio comprendió los ensayos clínicos aleatorizados de fase 2 o 3, que se enfocaron en evaluar tanto la eficacia como la seguridad de la administración de budesonida inhalatoria en comparación con un grupo de placebo, en neonatos prematuros en riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar.

3.4. Criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión: En esta investigación, se consideraron elegibles todos los estudios que cumplieran con los posteriores requisitos: ser ensayos clínicos controlados y aleatorizados de fase 2 o 3, llevar a cabo intervenciones con budesonida inhalatoria en neonatos prematuros en riesgo de displasia broncopulmonar (con especificación de dosis, vía de administración, frecuencia, entre otros), y comparar dicha intervención con un grupo de placebo.

Criterios de exclusión: Se excluyeron de este análisis las síntesis presentadas en congresos, así como revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, informes de casos y cartas al editor.

3.5. Procedimientos y técnicas

Fuentes de información: Se emplearon diversas bases de datos, entre las cuales se incluyeron Pubmed, Scopus, Web of Science y EMBASE. Las búsquedas abarcaron hasta el 30 de junio de 2023 e incorporaron términos clave, MESH (en Pubmed) y tesauros Emtree (en Scopus y EMBASE). Además, se diseñó una estrategia de búsqueda específica para cada una de estas bases, la cual se detalla en el Anexo 1. Las frases de búsqueda principales fueron "(Budesonida Inhalada)" y "(Displasia Broncopulmonar)". No se aplicaron restricciones respecto al lenguaje o la fecha de publicación. Paralelamente, se ejecutaron exploraciones manuales en las listas de referencias de las investigaciones pertinentes y en los artículos de revisión incluidos para identificar posibles ensayos adicionales adecuados.

Selección de estudios: Después de las exploraciones electrónicas, se procedió inicialmente a eliminar duplicados tras una evaluación preliminar. Luego, se llevó a cabo un cribado mediante la revisión de títulos y síntesis, utilizando las normas de inclusión y exclusión a cada resultado examinado. Todos los títulos y resultados obtenidos en la exploración electrónica se registraron en EndNote 20. Posteriormente, se accedió a los textos completos de los estudios seleccionados y se justificaron los criterios de inclusión y exclusión en cada caso. La revisión sistemática englobó la totalidad de los estudios, y se procedió a la extracción de

datos. En caso de discrepancias, se recurrió a la consulta con el asesor de la revisión (JJB).

Desenlaces: El resultado primordial fue la tasa de incidencia de displasia broncopulmonar (DBP), mientras que los resultados secundarios abarcaron la mortandad, el periodo de la ventilación invasiva, el momento de la extubación y el tiempo de la estancia hospitalaria.

Extracción de datos: Se procedió a la obtención de información de cada investigación de forma personal y ciega, utilizando una hoja de cálculo en Excel previamente diseñada con tal fin. De cada investigación se recopilaron los datos relativos al autor, año de publicación, país de origen, tipo de diseño de estudio, cantidad de participantes en cada asociación de intervención, los criterios de selección empleados, una explicación minuciosa de las intervenciones y los grupos de control, así como los resultados tanto primarios como secundarios.

Evaluación del riesgo de sesgo: La valoración del riesgo de sesgo (RoB) se realizó de manera independiente, empleando la herramienta RoB 2.0. Cualquier desacuerdo se resolvió a través de discusiones con el asesor (JJB). El riesgo de sesgo se describió por dominio y por investigación, categorizándolo como bajo, con algunas preocupaciones o alto para los ensayos clínicos aleatorizados.

3.6. Método de análisis de datos

En el análisis de meta-análisis, se aplicó el modelo de efectos aleatorios junto con el enfoque de varianza inversa. Para evaluar los resultados continuos, se empleó la diferencia de medias (DM) junto con intervalos de confianza al 95% (IC al 95%), mientras que para los resultados dicotómicos se utilizó el riesgo relativo (RR) junto con IC al 95%.

Se utilizó el índice I² como una métrica para evaluar la heterogeneidad estadística de los efectos entre los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), y se interpretaron los valores de I² de acuerdo con los niveles de heterogeneidad, que se clasificaron como bajos (30%), moderados (30-60%), y altos (>60%)..

3.7. Aspectos éticos

Dado que es un estudio secundario, donde se evaluaron artículos científicos, no se requirió consentimiento informado ni evaluación ética; sin embargo, nos

adherimos a los principios de integridad científica, es decir la presente revisión sistemática debe llevarse a cabo de manera rigurosa y transparente, siguiendo los principios y estándares establecidos en la metodología de investigación. La selección de los estudios, la valoración de la calidad de la evidencia y la simplificación de los efectos deben realizarse de manera objetiva y libre de sesgos. No se tiene conflicto de intereses, ya que no se tiene afiliación con compañías farmacéuticas u otras organizaciones que puedan tener intereses económicos en los resultados de la investigación y por último, los hallazgos de la revisión sistemática se comunican de manera clara y precisa, evitando la exageración o la interpretación errónea de los resultados. Es fundamental utilizar la evidencia obtenida de manera ética y responsable para informar la toma de decisiones clínicas y promover la mejora de la atención médica.

IV. RESULTADOS

4.1. Selección de los estudios

Después de la exploración se identificó 403 estudios en la base de datos (Figura 1); de los cuales 156 fueron duplicados siendo estos eliminados. 247 resultados fueron evaluados por medio del sistema Rayyan en los cuales fueron excluidos 230; resultando en 17 estudios que se seleccionaron para ser buscados por texto completo. Luego de filtrar dichos estudios, se eliminaron 11; por utilizar drogas equivocadas (1), artículos de revisión (9) y artículo equivocado (1). Finalmente, sólo 6 estudios fueron considerados aceptables para ser incluidos en la presente revisión sistemática y metaanálisis.

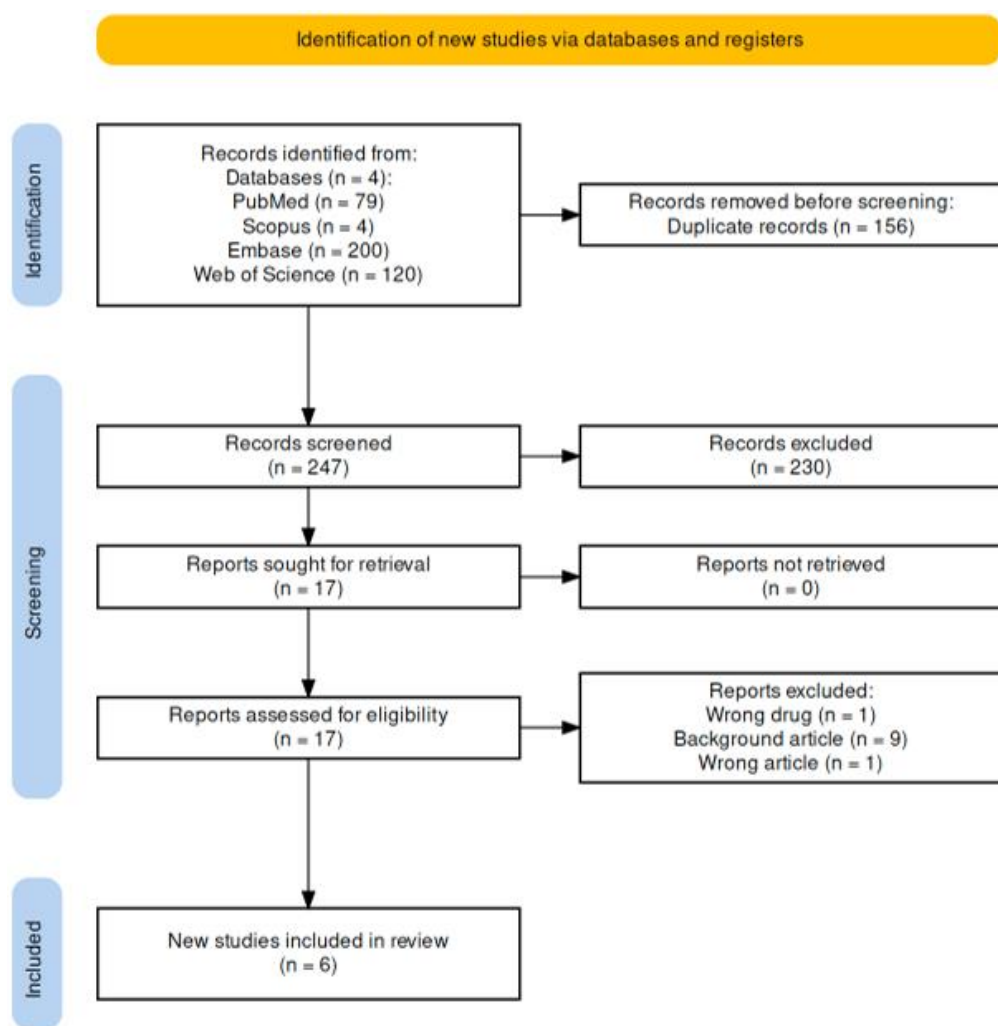


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de estudios.

4.2 Características de los estudios incluidos

Las principales características de los Ensayos Controlados Aleatorizados incluidos en el presente análisis, están resumidas en la Tabla 1. (6,30,32–35) Los estudios incluidos en la presente revisión sistemática fueron conducidos en diferentes países como: Suiza, China, Alemania, Irán, Suecia y Reino Unido entre 1996 y 2021. Los estudios encontrados son Estudios Controlados Aleatorizados en fase 3. El número de pacientes enrolados entre todos los ensayos fue de 1099. El grupo de intervención (budesonida) fueron 554 neonatos y el grupo de placebo fueron 538 neonatos.

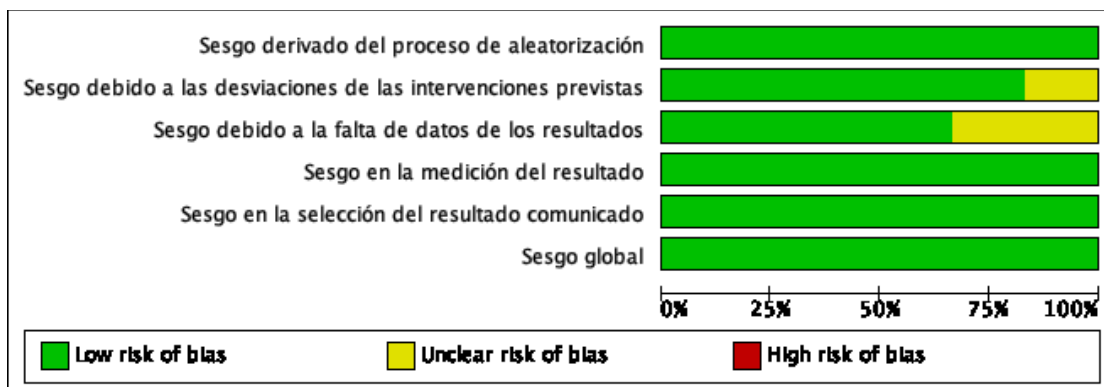
Tabla 1. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos.

Autor, año	País	Tipo de estudio	Número de participantes	Grupo Budesonida (n)	Grupo Placebo (n)	Grupo Budesonida (edad y sexo)	Grupo Placebo (edad y sexo)	Grupo Budesonida (peso al nacer en g)	Grupo Placebo (peso al nacer en g)
Bassler D; 2015	Suiza	ECA	863	437	419	26.1±1.3 sem M/F: 222/215	26.1±1.2 sem M/F: 213/206	798±193	803±189
Yao Y; 2021	China	ECA	94	47	47	30.7±1.7 M/F:26/21	30.5±1.6 M7F: 28/19	1325.63±200 .74	1350.48± 205.96
Merz U; 1999	Alemania	ECA	23	12	11	28.0 (27–32) M/F: 5/7	29.0 (27–31) M/F: 5/6	1,108 (820– 1,420)	1,120 (880– 1,480)
Sadeghnia A; 2018	Irán	ECA	69	34	35	26.9±1.3 M/F: 17/17	27.3±0.8 M/F: 15/20	902.9±117.6	928.4±14 3.7
Jónsson B; 2000	Suecia	ECA	30	15	15	25(23-27) M/F: 8/7	26(24-29) M/F: 11/4	766(525- 1122)	813(630- 1227)
Arnon S; 1996	Reino Unido	ECA	20	9	11	27.5 ± 0.7 M/F: 5/4	27.1 ± 0.89 M/F: 5/6	1024 ± 92.3	1041 ± 113

4.3 Riesgo de sesgo

En los 6 ensayos valorados, todos consideraron un bajo riesgo de sesgo, sin embargo, uno de ellos tuvo alguna preocupación en la dimensión sesgo debido

a las desviaciones de las intervenciones previstas y dos de ellos tuvieron algunas preocupaciones en la dimensión sesgo debido a la falta de datos de los resultados.



	Sesgo derivado del proceso de aleatorización	Sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo debido a la falta de datos de los resultados	Sesgo en la medición del resultado	Sesgo en la selección del resultado comunicado	Sesgo global
Arnon S; 1996	+	+	?	+	+	+
Bassler D; 2015	+	+	+	+	+	+
Jónsson B; 2000	+	?	+	+	+	+
Merz U; 1999	+	+	?	+	+	+
Sadeghnia A; 2018	+	+	+	+	+	+
Yao Y; 2021	+	+	+	+	+	+

Figura 2. Evaluación de riesgo de sesgo

4.4 Efecto sobre los resultados primarios

Prevención de displasia broncopulmonar

Para este desenlace, se utilizaron cuatro de los seis ensayos clínicos aleatorizados que permitieron realizar el forest plot respectivo. La síntesis total de los datos obtuvo como resultado un RR de 0.67 con un IC al 95% de 0.54 a 0.81, es decir que, en pacientes neonatos prematuros que reciben budesonida se logra reducir el peligro de incrementar displasia broncopulmonar en 37% en semejanza en aquellos que emplearon placebo.

La heterogeneidad encontrada fue $I^2 = 0\%$ y el valor de $p = 0.0001$, (figura 3).

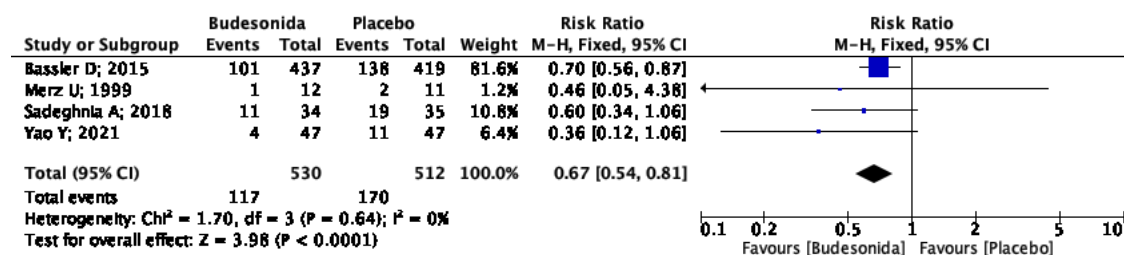


Figura 3. Efecto de la budesonida y placebo en la prevención de displasia broncopulmonar

4.5 Efecto sobre los resultados secundarios

Mortalidad

Para determinar el efecto de la budesonida y el placebo sobre la mortalidad, solo dos ensayos ensayos clínicos aleatorizados reportaron información. La síntesis total de los datos obtuvo como resultado un RR de 1.19 con un IC al 95% de 0.88 a 1.62. No se puede afirmar que la budesonida logre reducir la mortalidad en los neonatos prematuros en comparación con el placebo. La heterogeneidad encontrada fue $I^2 = 0\%$ y el valor de $p = 0.26$, (figura 4).

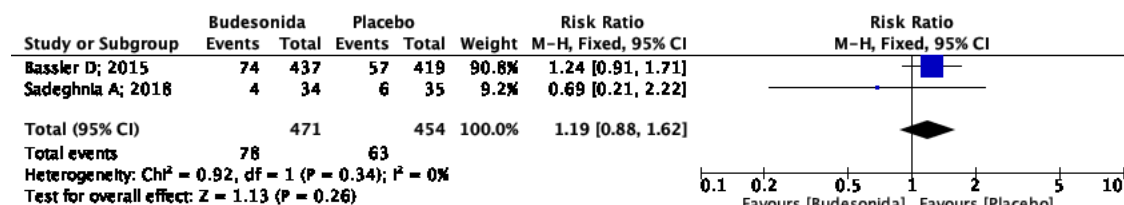


Figura 4. Efecto de la budesonida y placebo sobre la mortalidad

Tasa de éxito en la extubación

Para determinar el efecto de la budesonida y el placebo sobre la tasa de éxito en la extubación, cuatro ensayos clínicos aleatorizados reportaron información. La síntesis total de los datos obtuvo como resultado un RR de 1.06 con un IC al 95% de 1.01 a 1.10. Los hallazgos sugieren que los neonatos que reciben budesonida tienen un 6% más probabilidad de tener éxito en la extubación en comparación con el placebo. La heterogeneidad encontrada fue $I^2 = 39\%$ y el valor de $p = 0.009$, (figura 5).

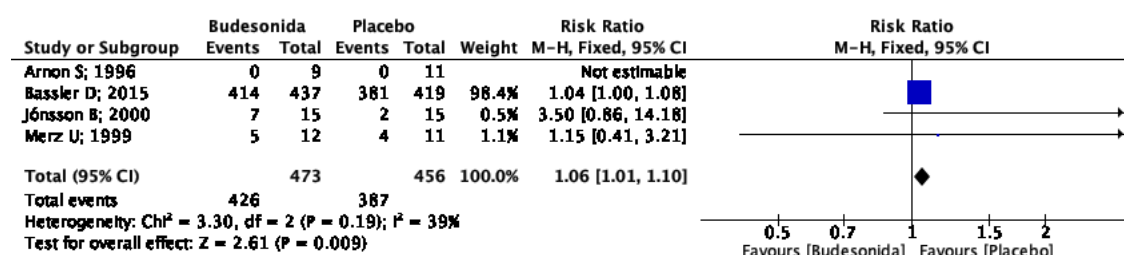


Figura 5. Efecto de la budesonida y placebo sobre la tasa de éxito en la extubación

Duración de la ventilación invasiva

Por el análisis realizado se encontró que, la budesonida no reduce la duración de la ventilación invasiva comparada con el placebo (MD -1.00; IC 95%: -3.94, 1.94; valor de $p = 0.51$; $I^2 = 0\%$; figura 6).

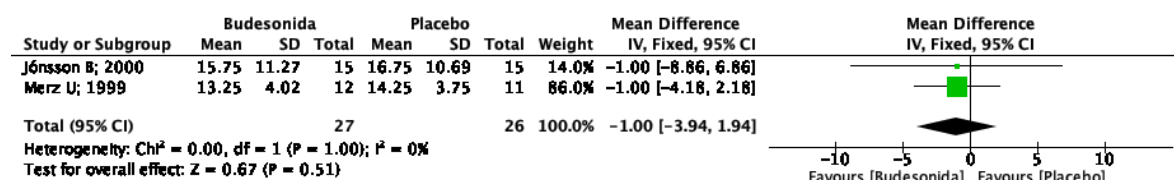


Figura 6. Efecto de la budesonida y placebo sobre la duración de la ventilación invasiva

Estancia hospitalaria

En relación a este desenlace, solo un ensayo clínico aleatorizado reportó la estancia hospitalaria entre los grupos de comparación, budesonida y placebo. Los hallazgos no permiten establecer que la budesonida logre reducir la estancia hospitalaria (MD -3.75; IC 95%: -16.00, 8.50; valor de $p = 0.55$; figura 7).

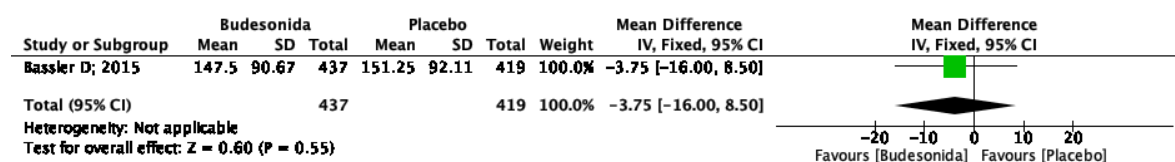


Figura 7. Efecto de la budesonida y placebo sobre la estancia hospitalaria

V. DISCUSIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) representa la patología pulmonar crónica más común en recién nacidos pretérmino y está vinculada a un aumento en las tasas de mortalidad, problemas respiratorios duraderos, impactos en el desarrollo neurológico y un incremento en los costos de atención médica. Esta afección afecta principalmente a los recién nacidos con una edad gestacional inferior a las 29 semanas. Además, se ha demostrado que la DBP conlleva consecuencias significativas a lo largo de toda la vida. Las investigaciones indican que la DBP se origina a partir de complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales en un pulmón que aún no ha madurado completamente (2).

A lo largo del tiempo, la prevención de la DBP ha sido un objetivo crucial en la atención neonatal. Se han propuesto diversas estrategias para prevenir esta afección, como la administración temprana de hidrocortisona sistémica, la evitación de la intubación endotraqueal con presión positiva continua en la sala de partos y la preferencia por la administración menos invasiva de surfactante junto con una ventilación centrada en el volumen en lugar de una ventilación limitada por la presión. Estas medidas se han asociado con un menor riesgo de DBP o mortalidad a las 36 semanas de edad postmenstrual. Además, el uso de óxido nítrico inhalado, niveles de saturación de oxígeno más bajos como objetivo y la ingesta de suplementos de vitamina A se han relacionado con una reducción en el riesgo de DBP a las 36 semanas de edad postmenstrual (36).

Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática arroja importantes hallazgos relacionados con la eficiencia de la budesonida inhalatoria en la prevención de displasia broncopulmonar (DBP) en neonatos prematuros en comparación con el placebo. Los resultados primarios revelaron que el tratamiento con budesonida inhalatoria redujo significativamente el riesgo de desarrollar DBP en un 37% en semejanza con el grupo de control que recibió placebo. Esta disminución en la incidencia de DBP es de relevancia clínica y

tiene implicaciones importantes para la atención de neonatos prematuros. Una revisión sistemática en red realizada por Ramaswamy V et al (37), evaluaron la efectividad de 14 regímenes de corticosteroides en la prevención de la displasia broncopulmonar (DBP) en neonatos prematuros con una edad gestacional menor a 32 semanas. Estos regímenes incluyeron varios corticosteroides sistémicos e inhalados. El resultado primario fue la incidencia de DBP y el análisis involucró a 5559 neonatos, los resultados revelaron un menor riesgo de DBP; otro estudio realizado por Du F et al (38), en neonatos prematuros, encontraron que el efecto de la combinación de budesonida y Poractant Alfa logró disminuir la incidencia de la DBP, también observaron reducciones significativas en la tasa de ventilación asistida con respirador y el uso repetido de surfactante pulmonar; Tang W et al (39), en un metaanálisis, reportaron la efectividad y seguridad de la utilización combinada temprana de budesonida y surfactante por vía aérea en la prevención de la DBP en neonatos prematuros con síndrome de distrés respiratorio (SDR). Los resultados indicaron que la utilización combinada temprana de budesonida y surfactante por vía aérea mostró ventajas relevantes en la incidencia de DBP, dosis adicional de surfactante, periodo de la ventilación asistida, tiempo de la ventilación invasiva y estancia hospitalaria en neonatos prematuros con SDR, sin aumentar los resultados adversos.

Cabe resaltar que para este resultado primario, la ausencia de heterogeneidad estadística ($I^2 = 0\%$) respalda la consistencia de los hallazgos en los estudios incluidos. Además, el valor de p significativo ($p = 0.0001$) confirma la robustez de estos resultados. Estos datos sugieren que la budesonida inhalatoria puede considerarse una estrategia eficaz en la reducción del riesgo de DBP en neonatos prematuros.

En lo que respecta a los resultados secundarios, los datos presentan un panorama más heterogéneo. En cuanto a la mortalidad, aunque no se observó una reducción significativa en la tasa de mortalidad en el grupo de budesonida

en comparación con el grupo de placebo, es importante destacar que la heterogeneidad estadística fue baja ($I^2 = 0\%$). Estos resultados sugieren que la budesonida podría no tener un efecto adverso en la mortalidad de neonatos prematuros, lo que es un factor relevante para la seguridad del tratamiento. Estos resultados difieren a lo reportado por Ramaswamy V et al (37), en su revisión sistemática en red sobre la prevención de la DBP en neonatos prematuros; en esta revisión si encontraron una menor tasa de mortalidad con el uso de varios corticosteroides sistémicos e inhalados como la dexametasona sistémica, aunque esta última con mayor tasa de perforación intestinal; otro estudio realizado por Tang W et al (39), en su metaanálisis, reportaron una disminución de la mortalidad en la utilización combinada temprana de budesonida y surfactante por vía aérea en la prevención de la DBP en neonatos prematuros con síndrome de distrés respiratorio (SDR). Nuestros resultados contrastan a los resultados mostrados por estos otros investigadores, probablemente por el número reducido de ECAs.

En relación con la tasa de éxito en la extubación, se encontró un aumento del 6% en los neonatos que recibieron budesonida en comparación con aquellos que recibieron placebo. A pesar de una heterogeneidad moderada ($I^2 = 39\%$), este hallazgo respalda la posibilidad de que la budesonida pueda facilitar la extubación exitosa en estos pacientes, lo que puede tener implicaciones positivas en la gestión clínica y en la calidad de vida de los neonatos prematuros; en este sentido, un estudio realizado por Gharehbaghi M et al (40), con el propósito de evaluar la eficiencia de la administración intratraqueal de budesonida en combinación con surfactante en la prevención de la displasia broncopulmonar (DBP) en neonatos prematuros, mostraron que la administración de budesonida en combinación con surfactante redujo significativamente la duración del soporte respiratorio en semejanza con la asociación que obtuvo solo surfactante, esto implica una mayor tasa de éxito en la extubación.

Por otro lado, en lo que respecta a la duración de la ventilación invasiva y la estancia hospitalaria, los datos no mostraron diferencias significativas entre el grupo de budesonida y el grupo de placebo. Estos resultados pueden indicar que la budesonida no influye de manera significativa en estos desenlaces secundarios.

Esta revisión sistemática presenta algunas limitaciones a considerar. A pesar de incluir varios ensayos clínicos aleatorizados en el análisis, el tamaño total de la muestra se considera limitado, lo que podría restringir la generalización de los resultados. Una mayor cantidad de participantes sería necesaria para obtener una comprensión más sólida de los efectos de la budesonida inhalatoria en neonatos prematuros. Además, se observó una baja heterogeneidad en los resultados primarios, pero hubo heterogeneidad moderada en algunos resultados secundarios, posiblemente debido a diferencias en la población de estudio, dosis de budesonida y prácticas clínicas en diferentes ensayos. Esto complica la interpretación de estos resultados. La revisión se enfocó principalmente en resultados a corto plazo, sin datos disponibles sobre el impacto a largo plazo en la salud pulmonar y el desarrollo de los neonatos prematuros. Un seguimiento a largo plazo sería importante. A pesar de los esfuerzos para valorar el peligro de sesgo en las investigaciones incluidas, es posible que algunos sesgos no se hayan identificado completamente, lo que podría afectar los resultados. Además, la variabilidad en las prácticas clínicas y la atención médica debido a diferentes países y contextos clínicos podría influir en la efectividad de la budesonida inhalatoria y la generalización de los resultados.

Futuras investigaciones podrían centrarse en determinar la dosis más efectiva y la duración óptima del tratamiento con budesonida inhalatoria en neonatos prematuros. Esto podría ayudar a establecer pautas de tratamiento más precisas y específicas, evitando subdosificación o sobreexposición a

esteroides, y optimizando los beneficios clínicos, por otro lado, sería valioso investigar si existen subgrupos de neonatos prematuros que se beneficien más de la budesonida inhalatoria en términos de prevención de DBP. Esto podría implicar la identificación de biomarcadores o características clínicas que ayuden a seleccionar a los pacientes que obtendrán los mayores beneficios de este tratamiento, lo que permitiría una atención más personalizada. Por último, dado que la DBP puede tener efectos a largo plazo en la salud pulmonar de los niños, las investigaciones futuras podrían enfocarse en realizar un seguimiento a largo plazo de los neonatos prematuros que recibieron budesonida inhalatoria en la infancia. Esto podría ayudar a evaluar los efectos a largo plazo del tratamiento, incluyendo su impacto en la función pulmonar, la calidad de vida y el desarrollo neurocognitivo de estos niños a medida que crecen.

En resumen, los resultados de este estudio sugieren que la budesonida inhalatoria es una intervención prometedora para la prevención de DBP en neonatos prematuros, con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, se necesitan investigaciones adicionales para comprender completamente su impacto en la mortalidad y otros resultados secundarios, así como para determinar las dosis y la duración óptimas del tratamiento. Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas importantes y pueden influir en la toma de decisiones sobre el tratamiento de neonatos prematuros en riesgo de DBP.

VI. CONCLUSIONES

- En relación a la prevención de displasia broncopulmonar, se observó un efecto beneficioso del uso de la budesonida al logra reducir el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar en 37% en comparación que aquellos que utilizaron placebo.
- No se puede afirmar que la budesonida logre reducir la mortalidad en los neonatos prematuros en comparación con el placebo.
- Los hallazgos sugieren que los neonatos que reciben budesonida tienen un 6% más probabilidad de tener éxito en la extubación en comparación con el placebo.
- La budesonida no reduce la duración de la ventilación invasiva comparada con el placebo.
- Los hallazgos no permiten establecer que la budesonida logre reducir la estancia hospitalaria.

VII. RECOMENDACIONES

- En primer lugar, la budesonida inhalatoria parece ser efectiva en la prevención de la displasia broncopulmonar (DBP) en neonatos prematuros, con un riesgo reducido en un 37%. Sin embargo, se necesita cautela al considerar su uso debido a las limitaciones en el tamaño de la muestra y la heterogeneidad en algunos resultados secundarios de los estudios evaluados.
- Se sugiere que futuras investigaciones incluyan un mayor número de participantes y un seguimiento a largo plazo para evaluar los efectos a largo plazo del tratamiento. Además, es esencial realizar un seguimiento riguroso para evaluar y comprender completamente el impacto en la mortalidad y otros resultados secundarios, especialmente en relación con la tasa de éxito en la extubación.
- Se deben llevar a cabo ensayos clínicos bien diseñados y controlados para proporcionar evidencia más sólida sobre la seguridad y eficacia de la budesonida inhalatoria en esta población de neonatos pretérmino.

REFERENCIAS

1. Rutkowska M, Hozejowski R, Helwich E, Borszewska-Kornacka MK, Gadzinowski J. Severe bronchopulmonary dysplasia – incidence and predictive factors in a prospective, multicenter study in very preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(12):1958-64.
2. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ.* 2021;375:n1974.
3. Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung.* 2018;196(2):129-38.
4. Brener Dik PH, Niño Gualdrón YM, Galletti MF, Criolioli CM, Mariani GL. Bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115(5):476-82.
5. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):CD001146.
6. Bassler D. Inhalation or Instillation of Steroids for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology.* 2015;107(4):358-9.
7. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;52:3-12.
8. Hinojosa-Rodríguez M, Harmony T, Carrillo-Prado C, Van Horn JD, Irimia A, Torgerson C, et al. Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis. *NeuroImage Clin.* 2017;16:355-68.
9. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):31-3.
10. Green ES, Arck PC. Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus. *Semin Immunopathol.* 2020;42(4):413-29.
11. Vrselja A, Pillow JJ, Black MJ. Effect of Preterm Birth on Cardiac and Cardiomyocyte Growth and the Consequences of Antenatal and Postnatal Glucocorticoid Treatment. *J Clin Med.* 2021;10(17):3896.
12. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics.* 2020;146(5):e20201209.
13. Kelleher ST, McMahon CJ, James A. Necrotizing Enterocolitis in Children with Congenital Heart Disease: A Literature Review. *Pediatr Cardiol.* 2021;42(8):1688-99.

14. Mulkey SB, Kota S, Swisher CB, Hitchings L, Metzler M, Wang Y, et al. Autonomic nervous system depression at term in neurologically normal premature infants. *Early Hum Dev.* 2018;123:11-6.
15. Lien R. Neurocritical care of premature infants. *Biomed J.* 2020;43(3):259-67.
16. Hu Q, Bai Y, Chen X, Huang L, Chen Y, Li X. Recurrence of Retinopathy of Prematurity in Zone II Stage 3+ after Ranibizumab Treatment: A Retrospective Study. *J Ophthalmol.* 2017;2017:e5078565.
17. Branagan A, Costigan CS, Stack M, Slagle C, Molloy EJ. Management of Acute Kidney Injury in Extremely Low Birth Weight Infants. *Front Pediatr [Internet].* 2022 [citado 25 de mayo de 2023];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.867715>
18. Qazi KR, Bach Jensen G, van der Heiden M, Björkander S, Holmlund U, Haileselassie Y, et al. Extremely Preterm Infants Have Significant Alterations in Their Conventional T Cell Compartment during the First Weeks of Life. *J Immunol.* 2020;204(1):68-77.
19. MD AKN. Neonatal Presentations of Metabolic Disorders. *NeoReviews.* 2020;21(10):e649-62.
20. Tracy MK, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary Dysplasia and Pulmonary Outcomes of Prematurity. *Pediatr Ann.* 2019;48(4):e148-53.
21. Salimi U, Dummula K, Tucker MH, Dela Cruz CS, Sampath V. Postnatal Sepsis and Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants: Mechanistic Insights into «New BPD». *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2022;66(2):137-45.
22. Falsaperla R, Vitaliti G, Cimino C, Catanzaro S, Corsello G. Apnea events in neonatal age: A case report and literature review. *Med Hypotheses.* 2019;131:109296.
23. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primer.* 2019;5(1):78.
24. Moschino L, Bonadies L, Baraldi E. Lung growth and pulmonary function after prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(11):3499-508.
25. Schmidt AR, Ramamoorthy C. Bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Anaesth.* 2022;32(2):174-80.
26. Abman SH, Bancalari E, Jobe A. The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):421-4.
27. Omar SA, Abdul-Hafez A, Ibrahim S, Pillai N, Abdulmageed M, Thiruvekataramani RP, et al. Stem-Cell Therapy for Bronchopulmonary Dysplasia (BPD) in Newborns. *Cells.* 2022;11(8):1275.

28. Filippone M, Nardo D, Bonadies L, Salvadori S, Baraldi E. Update on Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol.* 2019;36(S 02):S58-62.
29. Shinwell ES, Portnov I, Meerpohl J, Karen T, Bassler D. Use of inhaled corticosteroids for the prevention and/or treatment of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2015;4(1):127.
30. Yao Y, Zhang G, Wang F, Wang M. Efficacy of budesonide in the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in premature infants and its effect on pulmonary function. *Am J Transl Res.* 2021;13(5):4949-58.
31. Elfaragy MS, Al-Ashmawy GM, Abu-Risha SM, Khattab HA. Inhaled Budesonide in Neonatal Respiratory Distress Syndrome of Near-Term Neonates: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT.* 2022;27(1):38-44.
32. Merz U, Kusenbach G, Häusler M, Peschgens T, Hörnchen H. Inhaled budesonide in ventilator-dependent preterm infants: a randomized, double-blind pilot study. *Biol Neonate.* 1999;75(1):46-53.
33. Sadeghnia A, Beheshti BK, Mohammadzadeh M. The Effect of Inhaled Budesonide on the Prevention of Chronic Lung Disease in Premature Neonates with Respiratory Distress Syndrome. *Int J Prev Med.* 2018;9:15.
34. Jónsson B, Eriksson M, Söder O, Broberger U, Lagercrantz H. Budesonide delivered by dosimetric jet nebulization to preterm very low birthweight infants at high risk for development of chronic lung disease. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2000;89(12):1449-55.
35. Arnon S, Grigg J, Silverman M. Effectiveness of budesonide aerosol in ventilator-dependent preterm babies: a preliminary report. *Pediatr Pulmonol.* 1996;21(4):231-5.
36. Abiramalatha T, Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Somanath SH, Shaik NB, Pullattayil AK, et al. Interventions to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *JAMA Pediatr.* 2022;176(5):502-16.
37. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D, Bandiya P, Ahmed J, Garg A, et al. Assessment of Postnatal Corticosteroids for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2021;175(6):e206826.
38. Du FL, Dong WB, Zhang C, Li QP, Kang L, Lei XP, et al. Budesonide and Poractant Alfa prevent bronchopulmonary dysplasia via triggering SIRT1 signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(24):11032-42.
39. Tang W, Chen S, Shi D, Ai T, Zhang L, Huang Y, et al. Effectiveness and safety of early combined utilization of budesonide and surfactant by airway for

bronchopulmonary dysplasia prevention in premature infants with RDS: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(2):455-69.

40. Gharehbaghi MM, Mhalei M, Ganji S, Yasrebinia S. The efficacy of intratracheal administration of surfactant and budesonide combination in the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2021;26:31.

ANEXOS

Estrategia de búsqueda

("Budesonida"[Mesh] OR "Budesonida") AND ("Infant, Premature"[Mesh] OR "Neonates" OR "Premature Infants") AND ("Bronchopulmonary Dysplasia"[Mesh] OR "Respiratory Distress Syndrome, Newborn" OR "Chronic Lung Disease")

Estrategia de búsqueda en PubMed, Scopus, Web of Science y Embase

ENGINE	STRATEGY
PUBMED	#1: ("Infant, premature" OR Preterm OR "Infant, Preterm" OR "Infants, Premature" OR "Infants, Preterm" OR "Neonatal Prematurity" OR "Premature Infant" OR "Premature Infants" OR "Prematurity, Neonatal" OR "Preterm Infant" OR "Preterm Infants") #2: (Budesonide OR "Budesonide, (R)-Isomer" OR "Budesonide, (S)-Isomer" OR Horacort OR Pulmicort OR Rhinocort OR Tarpeyo) #3: ("Bronchopulmonary Dysplasia" OR "Dysplasia, Bronchopulmonary" OR BPD)

SCOPUS	<p>#1: TITLE-ABS-KEY("Infant, premature" OR Preterm OR "Infant, Preterm" OR "Infants, Premature" OR "Infants, Preterm" OR "Neonatal Prematurity" OR "Premature Infant" OR "Premature Infants" OR "Prematurity, Neonatal" OR "Preterm Infant" OR "Preterm Infants")</p> <p>#2: TITLE-ABS-KEY(Budesonide OR "Budesonide, (R)-Isomer" OR "Budesonide, (S)-Isomer" OR Horacort OR Pulmicort OR Rhinocort OR Tarpeyo)</p> <p>#3: TITLE-ABS-KEY("Bronchopulmonary Dysplasia" OR "Dysplasia, Bronchopulmonary" OR BPD)</p>
WEB OF SCIENCE	<p>#1: ("Infant, premature" OR Preterm OR "Infant, Preterm" OR "Infants, Premature" OR "Infants, Preterm" OR "Neonatal Prematurity" OR "Premature Infant" OR "Premature Infants" OR "Prematurity, Neonatal" OR "Preterm Infant" OR "Preterm Infants")</p> <p>#2: (Budesonide OR "Budesonide, (R)-Isomer" OR "Budesonide, (S)-Isomer" OR Horacort OR Pulmicort OR Rhinocort OR Tarpeyo)</p> <p>#3: ("Bronchopulmonary Dysplasia" OR "Dysplasia, Bronchopulmonary" OR BPD)</p>
EMBASE	<p>((('infant' OR 'premature' OR 'systemic sclerosis' OR 'bebés prematuros' OR 'lactante nacido prematuramente' OR 'lactante nacido pretérmino' OR 'lactante prematuro' OR 'lactante pretérmino' OR 'lactantes nacidos prematuramente' OR 'lactantes nacidos prematuros' OR 'lactantes nacidos pretérmino' OR 'lactantes prematuros' OR 'lactantes pretérmino' OR 'neonato prematuro' OR 'neonato pretérmino' OR 'neonatos prematuros' OR 'neonatos pretérmino' OR 'prematuridad' OR 'prematuridad neonatal' OR 'prematuro' OR 'prematuros' OR 'pretérmino' OR 'recien nacido pretérmino' OR 'recien nacidos prematuros' OR 'recien nacidos pretérmino') AND ('budesonida' OR 'budesonide' OR '(r)-isomer' OR '(s)-isomer' OR 'horacort' OR 'pulmicort' OR 'rhinocort' OR 'tarpeyo') AND ('grupos controles' OR 'grupos control' OR 'control groups' OR 'grupos controle')) AND ('displasia broncopulmonar' OR 'bronchopulmonary dysplasia' OR 'displasia broncopulmonar' OR 'dysplasie bronchopulmonaire'))</p>

Extracción de datos

Displasia broncopulmonar

Autor, año	Eventos	Grupo Budesonida	Eventos	Grupo Placebo
Bassler D; 2015	101	437	138	419
Yao Y; 2021	4	47	11	47
Merz U; 1999	1	12	2	11
Sadeghnia A; 2018	11	34	19	35
Jónsson B; 2000	-	15	-	15
Arnon S; 1996	-	9	-	11

Mortalidad

Autor, año	Eventos	Grupo Budesonida	Eventos	Grupo Placebo
Bassler D; 2015	74	437	57	419
Yao Y; 2021	-	47	-	47
Merz U; 1999	-	12	-	11
Sadeghnia A; 2018	4	34	6	35
Jónsson B; 2000	-	15	-	15
Arnon S; 1996	-	9	-	11

Tasa de éxito en la extubación

Autor, año	Eventos	Grupo Budesonida	Eventos	Grupo Placebo
Bassler D; 2015	414	437	381	419
Yao Y; 2021	-	47	-	47
Merz U; 1999	5	12	4	11
Sadeghnia A; 2018	-	34	-	35
Jónsson B; 2000	7	15	2	15
Arnon S; 1996	0	9	0	11

Duración de la ventilación invasiva

Autor, año	Media	DS	Grupo Budesonida	Media	DS	Grupo Placebo
Bassler D; 2015	-	-	437	-	-	419
Yao Y; 2021	-	-	47	-	-	47
Merz U; 1999	13.25	4.02	12	14.25	3.75	11
Sadeghnia A; 2018	-	-	34	-	-	35
Jónsson B; 2000	15.75	11.27	15	16.75	10.69	15
Arnon S; 1996	-	-	9	-	-	11

Estancia hospitalaria

Autor, año	Media	DS	Grupo Budesonida	Media	DS	Grupo Placebo
Bassler D; 2015	147.5	90.67	437	151.25	92.11	419
Yao Y; 2021	-	-	47	-	-	47
Merz U; 1999	-	-	12	-	-	11
Sadeghnia A; 2018	-	-	34	--	-	35
Jónsson B; 2000	-	-	15	-	-	15
Arnon S; 1996	-	-	9	-	-	11



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Declaratoria de Autenticidad del Asesor

Yo, BARBOZA MECA JOSHUAN JORDANO, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, asesor de Tesis titulada: "Eficacia de la inhalación temprana de Budesonida comparado con placebo en neonatos prematuros para la prevención de displasia broncopulmonar: Revisión sistemática y Metaanálisis", cuyo autor es GUTIERREZ CHAVEZ JOSELYN BRIGITTE, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 19.00%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la Tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

TRUJILLO, 27 de Noviembre del 2023

Apellidos y Nombres del Asesor:	Firma
BARBOZA MECA JOSHUAN JORDANO DNI: 45983877 ORCID: 0000-0002-2896-1407	Firmado electrónicamente por: JBARBOZAME el 06- 12-2023 21:54:28

Código documento Trilce: TRI - 0667624