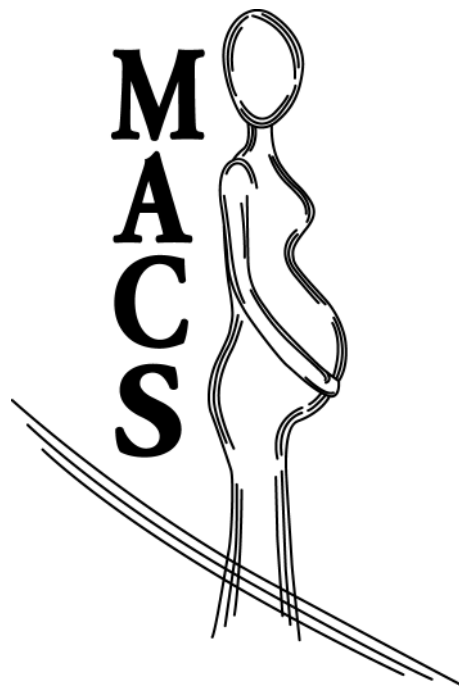


# Tandas Múltiples de Corticosteroides Antenatales para el Estudio del Parto Pretérmino



## Protocolo de Estudio

**Diciembre de 2003**

**Data Coordinating Centre:  
University of Toronto  
Maternal, Infant and Reproductive Health Research Unit  
at The Centre for Research in Women's Health  
7<sup>th</sup> Floor, 790 Bay Street  
Toronto Ontario CANADA M5G 1N8  
tel: 1-416-351-2530 fax: 1-416-351-2531  
e-mail: [macs@sw.ca](mailto:macs@sw.ca)**

# **Tandas Múltiples de Corticosteroides Antenatales para el Estudio del Parto Pretérmino (MACS)**

## **INDICE**

### **1. ANTECEDENTES**

1.1	Introducción.....	3
1.2	Fisiología .....	3
1.3	Farmacología .....	3
1.4	Beneficios y riesgos de los corticosteroides antenatales simples .....	4
1.5	Beneficios y riesgos de los corticosteroides antenatales múltiples ...	5
1.6	Fundamentos de la Investigación propuesta.....	6

### **2. PROTOCOLO**

2.1	Preguntas de investigación .....	7
2.2	Diseño del estudio .....	8
2.3	Criterios de selección de los participantes.....	8
2.4	Criterio de selección de los centros .....	9
2.5	Esquema .....	10
2.6	Randomización	
2.6.1	Previo a la randomización .....	10
2.6.2	Randomización .....	10
2.7	Procedimiento	
2.7.1	Grupo corticosteroides antenatales.....	11
2.7.2	Grupo placebo .....	11
2.7.3	Ambos grupos.....	11
2.8	Resultados	
2.8.1	Resultados primarios .....	12
2.8.2	Resultados secundarios.....	12
2.8.3	Resultados neonatales adicionales.....	13
2.8.4	Resultados adicionales a los 18-24 meses .....	13
2.8.5	Resultados maternos adicionales .....	13
2.9	Principios metodológicos	
2.9.1	Cumplimiento .....	13
2.9.2	Contaminación.....	14
2.9.3	Co-intervención .....	14
2.9.4	Enmascaramiento.....	14
2.9.5	Pacientes no randomizadas.....	15
2.9.6	Pérdidas durante el seguimiento .....	15
2.10	Tamaño de la muestra.....	15
2.11	Análisis	
2.11.1	Análisis intermedio.....	16
2.11.2	Análisis final.....	16
2.11.3	Análisis económico .....	17
2.12	Ética.....	17
2.13	Factibilidad .....	17
2.14	Diagrama de tiempo.....	18
2.15	Estructura del comité.....	18
2.16	Procesamiento de datos y validación.....	19
2.17	Relevancia .....	19

3.	REFERENCIA.....	20
----	-----------------	----

## **1. ANTECEDENTES**

### **1.1 Introducción**

El parto pretérmino - el parto anterior a las 37 semanas de gestación- conforma la mayor y más desproporcionada cifra de mortalidad y morbilidad infantil.<sup>1</sup> Actualmente, en Canadá, aproximadamente 7% de los nacimientos son prematuros.<sup>2</sup> A pesar de los avances de la tecnología médica, la prevalencia de partos pretérmino ha aumentado en Canadá. Esto aparece como secundario a un aumento de las gestaciones múltiples, las intervenciones obstétricas, y el ultrasonido basado en una estimación de la edad gestacional.<sup>2</sup> Afortunadamente, se ha producido una mejoría en lo referente a la mortalidad y morbilidad neonatal pretérmino, consecuencia de los avances en los cuidados antenatales y neonatales, tales como el uso de los corticosteroides antenatales y surfactantes.

Los corticosteroides antenatales se utilizaron por primera vez en 1972<sup>3</sup> para incrementar la maduración fetal pulmonar. Crowley (1990) resumió los resultados de 12 estudios controlados randomizados que demostraron que los corticosteroides antenatales eran altamente efectivos para reducir los ratios del síndrome de distrés respiratorio y la mortalidad neonatal.<sup>4</sup> Cuatro años después, el NIH (Instituto Nacional de Salud) llevó a cabo una conferencia de consenso y resumió los beneficios múltiples de una tanda única de los corticosteroides antenatales en mujeres con mayor riesgo de parto pretérmino.<sup>5</sup> Debido a estos resultados, ha sido ampliamente aceptado que una tanda única de los corticosteroides antenatales reduce la mortalidad y morbilidad en los niños nacidos pretérmino y está indicado en la mayoría de las mujeres con riesgo aumentado de parto pretérmino antes de las 34 semanas de gestación.

### **1.2 FISILOGIA**

Los pneumocitos alveolares tipo II sintetizan y secretan surfactante pulmonar, una sustancia compleja compuesta de lípidos y proteínas. El surfactante pulmonar mantiene la estabilidad alveolar y la función pulmonar normal. Su deficiencia en el recién nacido lleva, con frecuencia, a un síndrome de distrés respiratorio. Se sabe que los corticosteroides aceleran la maduración de las proteínas reguladas durante el desarrollo fetal y que estimulan la citodiferenciación en numerosas células, incluyendo los pneumocitos tipo II.<sup>6</sup> Además de aumentar la producción de surfactante, los corticosteroides aumentan la elasticidad pulmonar y el volumen pulmonar máximo.<sup>7</sup> Finalmente, el tratamiento con corticosteroides parece reducir la pérdida de proteínas de la vascularización pulmonar en el espacio aéreo y acelera la eliminación del líquido pulmonar antes del parto.<sup>8</sup> Estos efectos representan una maduración precoz y son esenciales para la transición a la respiración aérea. Se desconoce si los efectos beneficiosos de los corticosteroides antenatales en el surfactante y en otras proteínas son reversibles. Si los efectos son reversibles, se desconoce si los niveles de surfactante y estas proteínas vuelven a los niveles previos al tratamiento o a niveles nuevos aumentados. Actualmente, la evidencia experimental sugiere que la inducción de surfactante en el pulmón fetal puede ser reversible.<sup>9,10</sup> Se ha visto que los porcentajes de transcripción de las proteínas del surfactante aparecen significativamente reducidas 4 horas después de la supresión del cortisol, en cultivos de pulmón fetal humano.<sup>10</sup>

### **1.3 FARMACOLOGÍA**

Los corticosteroides antenatales de elección son la dexametasona y betametasona. Estos corticosteroides atraviesan enseguida la placenta en sus formas biológicamente activas, son débiles en actividad inmunosupresora, están desprovistos de actividad mineralcorticoide y tienen un tiempo de acción más largo que el cortisol.<sup>11</sup> La biodisponibilidad que tiene el feto de corticosteroides no sintéticos se reduce secundariamente al metabolismo placentario. Las concentraciones de betametasona en vena

umbilical son aproximadamente de un 25-30% de las concentraciones venosas maternas.<sup>5</sup> Sin embargo, los corticosteroides no permanecen mucho tiempo en la circulación fetal. En el estudio, cuando se analizaron los niveles de betametasona en sangre de cordón administrados previos al parto, la concentración del fármaco fue indetectable a las 40 horas de la inyección.<sup>12</sup>

#### **1.4 BENEFICIOS Y RIESGOS DE LOS CORTICOSTEROIDES ANTENATALES SIMPLES**

El mayor beneficio de una tanda única de los corticosteroides antenatales para fetos con riesgo aumentado de parto pretérmino es una reducción en el síndrome de distrés respiratorio. En el meta-análisis de 2003 de Cochrane, realizado por Crowley, el *odds ratio* para un efecto de los corticosteroides antenatales en el síndrome de distrés respiratorio fue de 0,53 (95% IC: 0,44, 0,63).<sup>13</sup> Además, se observó que el corticosteroides antenatales reduce significativamente los riesgos de hemorragia intraventricular, mortalidad neonatal, y la necesidad de terapia de surfactante. En la actualidad, los estudios de seguimiento de recién nacidos enrolados en estudios controlados randomizados no han demostrado ningún efecto adverso a largo plazo con posterioridad a una tanda única de los corticosteroides antenatales.<sup>14-19</sup> En uno de estos estudios se efectuó un seguimiento hasta que los niños cumplieron 12 años. En términos de crecimiento o de función pulmonar, neurológica u oftalmológica, no se observaron diferencias significativas entre aquellos niños que habían recibido una única tanda de los corticosteroides antenatales y los que no la habían recibido.<sup>17</sup> Tampoco se encontraron diferencias en el desarrollo intelectual y motor de los niños, ni en sus logros escolares o en su funcionamiento socio-emocional.<sup>16</sup> Cuando se los siguió hasta los 20 años de edad, no se encontraron diferencias relacionadas con las variables médicas y psicológicas entre el grupo que recibió los corticosteroides antenatales y el que recibió un placebo.<sup>18</sup> En realidad, la revisión de Cochrane de 2003 indica una tendencia fuerte hacia un menor riesgo de resultado anormal del desarrollo neurológico entre los sobrevivientes tratados con los corticosteroides antenatales versus placebo (*Odds ratio* [95%IC]: 0,62 [0,36, 1,08])<sup>13</sup>

En la madre, los potenciales efectos secundarios adversos de una tanda única de los corticosteroides antenatales incluyen un aumento del riesgo de infección, como la corioamnionitis y la endometritis. Sin embargo, en el meta-análisis de Crowley, la frecuencia de infección materna fue similar entre las mujeres que recibieron los corticosteroides antenatales y las que no lo recibieron, a pesar de que, en un estudio, se incrementó el porcentaje de infección materna entre las mujeres que recibieron los corticosteroides antenatales, habiendo tenido prolongada rotura prematura de membranas mayor de 24horas.<sup>13,20</sup>

A pesar de haberse probado la efectividad de una tanda única de los corticosteroides antenatales (mayor beneficio que riesgo en las personas tratadas), no hay seguridad acerca del tiempo durante el cual el tratamiento continúa siendo efectivo si la mujer no ha dado a luz pasados 7 o más días de la administración de la dosis inicial. Cuando en 1972 apareció el estudio de Liggins, se publicaron los riesgos del síndrome de distrés respiratorio para los recién nacidos vivos tras un parto prematuro no planificado, nacidos a los <2 días, 2-< 7días y ≥7 días. No publicaron los efectos de los corticosteroides antenatales en aquellos que habían nacido a los 7-14 días o en otros intervalos de tiempo tras la administración de la dosis inicial. Encontraron que el riesgo del síndrome de distrés respiratorio se reducía significativamente tras el tratamiento con corticosteroides antenatales (vs. control) en los fetos nacidos entre los 2 y menos de 7 días tras la entrada al estudio (3,6% vs. 33,3%, p=0,03), pero el efecto en del síndrome de distrés respiratorio no era estadísticamente significativo tras el tratamiento con los corticosteroides antenatales (vs. control) si el feto

había nacido a los 7 o más días de la entrada al estudio (2,2% vs. 9,4%,  $p>0,05$ ).<sup>3</sup> El Grupo Colaborativo de Terapia Esteroide Antenatal también publicó resultados similares para los recién nacidos de gestaciones únicas. Encontraron que el riesgo del síndrome de distrés respiratorio se reducía con los corticosteroides antenatales (vs. placebo), si el parto tenía lugar entre las 24 horas- 7días después de la entrada en el estudio (9,3% vs. 20,1%), y si el parto se producía a más de 7días de haber entrado al estudio (6,0% vs 10,5%).<sup>21</sup> La cuestión que surge, entonces, es si la efectividad de los corticosteroides antenatales se pierde o se reduce cuando la mujer no da a luz dentro de los 7 días del tratamiento.

Por este motivo, y debido a que el riesgo del síndrome de distrés respiratorio y otras complicaciones de prematuridad es elevado para los fetos nacidos muy prematuramente, algunos clínicos han sugerido que se deben administrar tandas semanales de los corticosteroides antenatales a mujeres que corren un alto riesgo de parto pretérmino y que no han dado a luz después de 7 o más días de la administración de la dosis inicial.<sup>22</sup> En las décadas de los 1980 y 1990, este enfoque se efectuó de forma rutinaria en algunos centros médicos, a pesar de que no se habían evaluado las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales en estudios controlados randomizados bien diseñados y que, por lo tanto, se desconocía el ratio riesgo-beneficio. En un estudio de 1997 llevado a cabo en el Reino Unido, el 98% de las personas que respondieron indicaron que recetaban tandas repetidas de corticosteroides antenatales a mujeres que permanecían con un riesgo aumentado de parto pretérmino.<sup>23</sup> En un estudio similar, con obstetras australianos, un 50-85% de ellos indicaron que recetaban tandas múltiples de los corticosteroides antenatales.<sup>24</sup> A pesar de la posibilidad teórica de que se pueda perder la efectividad de una sola tanda de los corticosteroides antenatales si la mujer no da a luz después de 7 días o más de recibir la primera dosis, el meta-análisis de Cochrane muestra, en realidad, una reducción del síndrome de distrés respiratorio en esos fetos (N=265) (*odds ratio*:0,41), aunque sólo sea de importancia estadística limítrofe (95% IC: 0,18, 0,98), y este *odds ratio* es de una magnitud similar a la de los fetos nacidos entre las 24 horas y los 7 días de la administración de la dosis inicial (N=728) (*odds ratio*: 0,38, 95% IC:0,25, 0,57).<sup>13</sup> Sin embargo, debido a que se incluyeron en este meta-análisis pocas madres/fetos que dieron a luz a los 7 o más días de la dosis inicial, y debido a que el riesgo global del síndrome de distrés respiratorio para los recién nacidos posteriormente fue inferior, el intervalo de confianza del 95% sobre la *odds ratio* es amplio. Resulta entonces posible que los efectos beneficiosos de una tanda única de los corticosteroides antenatales continúen más allá de los 7 días.

## **1.5 BENEFICIOS Y RIESGOS DE LOS CORTICOSTEROIDES ANTENATALES MÚLTIPLES**

Los datos disponibles obtenidos a partir de estudios controlados randomizados bien diseñados con respecto a los riesgos y beneficios de tandas múltiples de los corticosteroides antenatales son insuficientes. Los datos provenientes de un estudio controlado randomizado llevado a cabo por Guinn et al, con 502 mujeres randomizadas en función de haber recibido una tanda única o tandas semanales de los corticosteroides antenatales, no mostró diferencias en el resultado primario (una combinación del síndrome de distrés respiratorio, displasia broncopulmonar, sepsis neonatal, enterocolitis necrotizante o muerte neonatal) entre los recién nacidos que habían recibido una única tanda vs. tandas semanales de los corticosteroides antenatales, aunque había una tendencia hacia lo beneficioso (28,0% vs. 22,5%  $p=0,16$ ).<sup>25</sup> Este estudio fue detenido precozmente, antes de alcanzar el tamaño propuesto para la muestra y, en consecuencia, carece de poder para encontrar reducciones clínicamente importantes en los resultados perinatales adversos. A pesar de este cese temprano, Guinn et al informaron sobre una reducción estadísticamente significativa del riesgo del síndrome de distrés respiratorio severo en el grupo que recibió los corticosteroides

antenatales semanalmente y un análisis planeado de un subgrupo evidenció una disminución significativa en la morbilidad combinada en los recién nacidos del grupo corticosteroides antenatales, cuyo alumbramiento se había producido con anterioridad a las 28 semanas de gestación.<sup>25</sup> Se han publicado otros dos pequeños estudios controlados randomizados de los corticosteroides antenatales semanal vs. placebo, pero el tamaño de las muestras era demasiado pequeño como para agregar los resultados a nuestra información respecto de riesgos y beneficios de las tandas semanales de los corticosteroides antenatales.<sup>26,27</sup> Los datos provenientes de estos tres estudios controlados randomizados fueron incluidos en una Cochrane Review, la cual llega a la conclusión de que se necesitan estudios controlados randomizados adicionales.<sup>28</sup>

Una revisión sistemática de estudios retrospectivos y otros no randomizados, realizados en humanos, sugiere que las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales pueden disminuir el riesgo del síndrome de distrés respiratorio y de conducto arterioso persistente sin dar muestras de efectos neonatales adversos, comparado con una tanda única.<sup>29</sup> Un estudio no randomizado efectuó un seguimiento hasta los 7 años de edad y no encontró que las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales estuvieran asociadas a efectos adversos.<sup>30</sup> Sin embargo, debido a que estos estudios no estaban randomizados, existen factores que confunden, lo cual dificulta la interpretación de los hallazgos. Dados los beneficios de una tanda única de los corticosteroides antenatales (por ej. disminución del riesgo del síndrome de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular y mortalidad neonatal), se deduce que las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales podrían seguir beneficiando al recién nacido si el embarazo supone un riesgo incrementado de parto pretérmino y se mantiene sin dar a luz por más de 7 días después de la dosis inicial. Los resultados obtenidos en animales concuerdan con esta hipótesis, ya que ha hallado una mejoría progresiva de la función pulmonar postnatal con tandas múltiples (vs. única) de los corticosteroides antenatales.<sup>31</sup>

Sin embargo, también hay informes de efectos adversos debido a tandas múltiples de los corticosteroides antenatales en animales.<sup>31</sup> Las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales han sido asociadas a una disminución del peso neonatal (ovejas, conejos, ratones) y un retardo en la maduración evolutiva del sistema nervioso fetal (ovejas, monos).<sup>31</sup> Además, se ha asociado a las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales con cambios permanentes en la expresión de los receptores glucocorticoides en el hipocampo y en el sistema límbico, lo que sugeriría una reducción de la retroalimentación central de glucocorticoide (ratas y cobayos).<sup>32,33</sup>

Por otro lado, existen algunas pruebas de que los corticosteroides posnatales administrados directamente a los bebés después del nacimiento pueden incrementar el riesgo de daño neurológico a largo plazo.<sup>34</sup> Si cualquiera de estos efectos adversos fueran valederos en el caso de los corticosteroides antenatales al ser administrados a los fetos humanos, es posible que sean dependientes de la dosis, es decir, que cuanto más corticosteroide se da, mayor sea el riesgo. Por lo tanto, si verdaderamente existen riesgos y beneficios debido a las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales en los humanos, una administración menos frecuente del mismo puede optimizar la relación riesgo/beneficio, no así una más frecuente.

## **1.6 FUNDAMENTOS DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA**

Es bien reconocida la existencia de un cociente riesgo-beneficio favorable para la tanda única de los corticosteroides antenatales.<sup>13</sup> Sin embargo, las pruebas de la efectividad del uso de tandas múltiples de los corticosteroides antenatales son insuficientes. Los datos actuales de estudios controlados randomizados para conocer los verdaderos riesgos y beneficios de las tandas múltiples vs. la tanda única de los corticosteroides antenatales son

inadecuados. A pesar de esto, muchos centros prescriben rutinariamente tandas múltiples de los corticosteroides antenatales a mujeres con un riesgo incrementado de parto pretérmino y que permanecen sin parir más de 7 días después de la dosis inicial. En muchos centros las tandas repetidas se recetan a intervalos semanales. En otros, especialmente aquellos preocupados por el riesgo de efectos adversos, se sigue un enfoque más conservador y las tandas se repiten cada 14 días o en diferentes puntos del embarazo, tales como en la semana 26 y 28.

Desde diciembre de 2003, se han completado otros dos estudios controlados randomizados multicéntricos de tandas semanales de los corticosteroides antenatales (resultados aun sin publicar); el ensayo del Reino Unido (N=154) y el de NICHD (N=492). Otro ensayo multicéntrico de los corticosteroides antenatales semanal, con una muestra de 980 sujetos, se está llevando a cabo en Australia / Nueva Zelanda. En cada estudio controlado randomizado, la intervención incluye la repetición de las tandas de los corticosteroides antenatales con intervalos de 7 días. Como deseamos minimizar el potencial de daño derivado de la administración de esta cantidad de los corticosteroides antenatales, proponemos estudiar el efecto de los corticosteroides antenatales con intervalos menos frecuentes, cada 14 días. En nuestro estudio, sólo incluiremos mujeres con el riesgo más alto de resultado adverso de la prematuridad, aquellas de <33 semanas de gestación. Efectuaremos un seguimiento de los niños hasta los 18-24 meses de edad y está planeado hacer una propuesta para realizar un seguimiento hasta los 5 años de edad. Esperamos que este estudio sea complementario de otros y ayude a encontrar la respuesta respecto del lugar apropiado, si existe, para utilizar las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales en mujeres que no han parido y continúan en riesgo incrementado de parto pretérmino una vez iniciado el tratamiento.

## **2. PROTOCOLO**

### **2.1 PREGUNTAS DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **Pregunta primaria de investigación:**

En las mujeres que se encuentran entre la semana 25<sup>0/7</sup> y la 32<sup>6/7</sup> de gestación, que permanecen con un riesgo aumentado de parto pretérmino<sup>†</sup> a los 14-21 días después de una tanda única de los corticosteroides antenatales, ¿las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales, cada 14 días, hasta llegar a la semana 33<sup>6/7</sup>, disminuyen (o aumentan) el riesgo de mortalidad perinatal o neonatal o la morbilidad neonatal significativa<sup>‡</sup>, comparada con el placebo? (<sup>†</sup>ver definición en criterios de inclusión [2.3], <sup>‡</sup>ver definición en resultados primarios [2.8.1]).

#### **Pregunta secundaria de investigación:**

En las mujeres que se encuentran entre la semana 25<sup>0/7</sup> y la 32<sup>6/7</sup> de gestación, que permanecen con un riesgo aumentado de parto pretérmino<sup>†</sup> a los 14-21 días después de una tanda única de los corticosteroides antenatales, ¿las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales, cada 14 días, hasta llegar a la semana 33<sup>6/7</sup>, disminuyen (o aumentan) el riesgo de daño neurológico de los niños a los 18-24 meses de edad (corregida por edad gestacional al nacimiento), comparado con el placebo? (ver definición en resultados secundarios [2.8.1])

#### **Preguntas adicionales de investigación:**

En las mujeres que se encuentran entre la semana 25<sup>0/7</sup> y la 32<sup>6/7</sup>, que permanecen con un riesgo aumentado de parto pretérmino<sup>†</sup> a los 14-21 días después de una tanda única de los corticosteroides antenatales:

1. ¿Están relacionadas las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales, cada 14 días hasta la semana 33<sup>6/7</sup> con un mayor o menor a) peso al nacer, b) longitud al nacer, c)

circunferencia craneal al nacer, d) duración de la estadía en la unidad de terapia intensiva neonatal y e) la cantidad de días de ventilación asistida por entubamiento, f) conducto arterioso persistente que requieren tratamiento farmacológico o cirugía, en comparación con el placebo?

2. Las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales, cada 14 días hasta la semana 33<sup>6/7</sup>, ¿aumentan o disminuyen el riesgo de a) infección neonatal, y de b) retinopatía por prematuridad, al compararlas con el placebo?

3. Las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales, cada 14 días hasta la semana 33<sup>6/7</sup>, ¿aumentan o disminuyen el riesgo de a) corioamniolitis clínica y de b) infección materna preparto o posparto (neumonía, endometritis, infección de heridas, sepsis, pielonefritis), en comparación con el placebo?

4. Las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales, cada 14 días hasta la semana 33<sup>6/7</sup>, ¿aumentan o disminuyen el riesgo de depresión posparto (determinada según la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo), y valorada según un cuestionario administrado a los 3 meses del parto, en comparación con el placebo?

5. Las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales, cada 14 días hasta la semana 33<sup>6/7</sup>, ¿aumentan los efectos secundarios maternos (cefalea, cara luna llena, acné, exceso de vello, hinchazón, estrías, dificultad para dormir, debilidad muscular, aumento del apetito, moretones, problemas de memoria, cambios de humor), en comparación con el placebo?

6. Las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales, cada 14 días hasta la semana 33<sup>6/7</sup>, ¿están asociadas a una mayor o menor altura, peso o circunferencia craneal de los niños a los 18-24 meses de edad, en comparación con el placebo?

## 2.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio es multicéntrico, a doble ciego, estudio clínico randomizado, con estratificación pronóstica para la edad gestacional (semanas 25<sup>0/7</sup>–27<sup>6/7</sup>; 28<sup>0/7</sup>–32<sup>6/7</sup> semanas) y por centro. La randomización se controlará centralmente mediante la utilización de un servicio de randomización computarizado telefónico. Las mujeres que son elegibles y que dan su consentimiento, se randomizarán dentro del centro, en grupos acordes a la edad gestacional y recibirán dosis adicionales de los corticosteroides antenatales o placebo, utilizando bloques de tamaño 4. El estudio controlado randomizado a doble ciego es el mejor diseño de estudio para responder a esta cuestión y evita sesgos en la selección y evaluación de resultados además de minimizar una posible contaminación.<sup>35</sup>

## 2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES

La población a la cual se dirigió el estudio está formada por mujeres con riesgo aumentado de parto pretérmino<sup>†</sup>, entre la semana 25<sup>0/7</sup> y 32<sup>6/7</sup> de gestación, que recibieron una tanda de los corticosteroides antenatales 14-21 días antes. No se elegirán mujeres que no hayan alcanzado la semana 25<sup>0/7</sup> de gestación ya que no esperamos suministrar la tanda inicial de los corticosteroides antenatales con anterioridad a la semana 23<sup>0/7</sup>. Las mujeres que hayan recibido tandas iniciales de los corticosteroides antenatales antes de la semana 23<sup>0/7</sup> no serán consideradas dentro del criterio de elegibilidad.

### Criterios de inclusión:

1. Las mujeres que previamente hayan recibido una tanda completa de los corticosteroides antenatales<sup>§</sup>, 14-21 días antes y que continúen teniendo un riesgo aumentado de parto pretérmino.
2. Edad gestacional mayor o igual a 25<sup>0/7</sup> semanas y menor o igual a 32<sup>6/7</sup> semanas completas de gestación (la edad gestacional será determinada por el clínico en función de la historia menstrual y la ecografía del 1º trimestre si hubiera una disponible).



3. Todos los fetos deberán estar vivos al momento de la randomización. Sin embargo, en gestaciones múltiples, si se creyera que cualquier feto hubiera muerto antes de la semana 13, ese feto no será considerado parte del embarazo para el objetivo de este estudio.

§Para reunir las condiciones de elegibilidad para el estudio, las mujeres habrán recibido una tanda completa de los corticosteroides antenatales (por ejemplo, 2 dosis de betametasona intramuscular, 12mg/dosis, en intervalos de 12 ó 24 horas; 4 dosis de betametasona, 6 mg/dosis, suministrada a intervalos de 12 horas; 4 dosis de dexametasona intramuscular, 5-6 mg/dosis, dada a intervalos de 12 horas; 2 dosis de dexametasona, 12 mg/dosis, suministrada a intervalos de 12 horas).

†Como guía, las mujeres con riesgo incrementado de parto pretérmino podrían presentar uno o más de los siguientes requisitos dentro de la semana previa: contracciones uterinas en la semana previa, longitud cervical acortada o dilatación cervical, rotura prematura de membranas, sangrado anteparto secundario a la separación de la placenta o placenta previa, una historia de partos pretérmino, embarazo múltiple, hipertensión materna u otras situaciones médicas que requieran adelantar el parto, o restricciones al crecimiento intrauterino u otro estado fetal que requiera adelantar el parto. Si el estado clínico presenta la suficiente preocupación de que la mujer reciba una tanda de los corticosteroides antenatales, el estado clínico será considerado con un riesgo incrementado de parto pretérmino.

#### Criterios de exclusión:

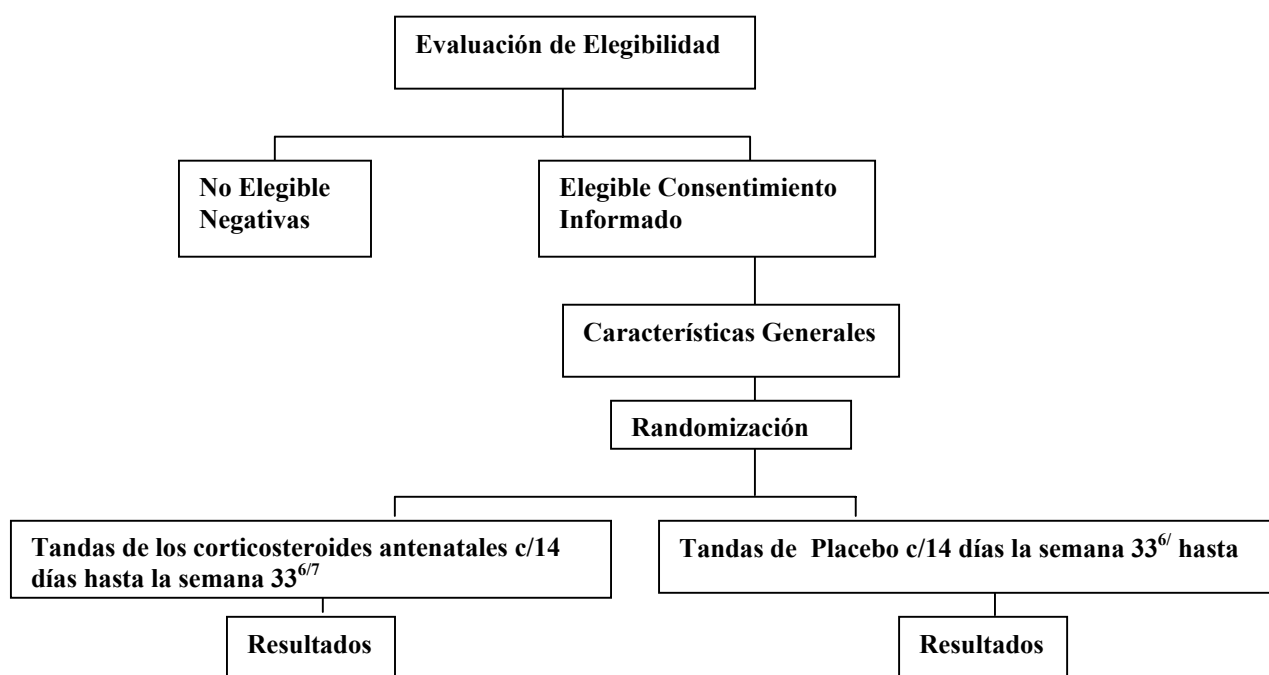
1. Mujeres que requieran dosis crónicas de corticosteroides secundarias a situaciones médicas concretas (ej.:Lupus eritematoso sistémico, hiperplasia adrenal congénita, asma severa)
2. Mujeres con contraindicación a los corticosteroides.
3. Mujeres con evidencia clínica de corioamnionitis (temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ).
4. Malformación congénita letal conocida (ej.: anencefalia) en cualquiera de los fetos
5. Primera tanda de los corticosteroides antenatales recibida con anterioridad a la semana 23
6. Previa participación en el MACS

Nótese que la rotura prematura de membranas no es un criterio de exclusión porque no hay evidencia de que los beneficios de las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales no se puedan aplicar a mujeres con rotura prematura de membranas, y porque no hay evidencia cierta de que exista un riesgo aumentado de infección materna o fetal con posterioridad a la administración de los corticosteroides antenatales en estas mujeres.<sup>13</sup>

#### **2.4 CRITERIO DE SELECCIÓN DE LOS CENTROS**

Los centros hospitalarios serán invitados a participar en el estudio si confían en que podrán realizar un seguimiento con un porcentaje de  $>80\%$  para evaluar el desarrollo neurológico entre los 18-24 meses de edad.

## 2.5 ESQUEMA



## 2.6 RANDOMIZACIÓN

### 2.6.1 Previo a la randomización

Dentro de las 24 horas previas a la inclusión en el estudio, las gestantes serán sometidas a un test de ausencia de estrés o realizarán un perfil biofísico para descartar compromiso fetal, y se determinará su temperatura para descartar evidencia clínica de corioamnionitis. Se practicará una ecografía obstétrica en las 2-3 semanas previas a la randomización para determinar el número de fetos, el peso estimado del feto o fetos, la presencia de alguna anomalía congénita fetal, letal o no, la presencia de anomalías placentarias y un adecuado índice de líquido amniótico. Una vez realizada la identificación de las mujeres que son pacientes con riesgo elevado de parto pretérmino e iniciada la administración de una tanda de los corticosteroides antenatales, se les informará sobre el MACS en el caso de que el parto no se produzca en los siguientes 14 días y de que continúen presentando un alto riesgo de parto pretérmino. Se entregará un folleto informativo para participantes, destacando los posibles riesgos y beneficios de las tandas adicionales de los corticosteroides antenatales y los detalles de MACS (ver Apéndice 1). Las mujeres que reúnan los criterios de elegibilidad serán invitadas a participar del estudio. Las pacientes que acepten deberán firmar un documento de consentimiento (ver Apéndice 1), y se recogerán algunos datos básicos previos a la randomización.

### 2.6.2 Randomización

Las pacientes serán randomizadas utilizando el servicio de randomización computarizado telefónico, controlado centralmente, de la Unidad de Investigación en Salud Reproductiva e Infanto-maternal de la Universidad de Toronto, (*Maternal, Infant & Reproductive Health Research Unit-MIRU*). Durante la llamada telefónica, se grabará la información básica y la referida a los criterios de elegibilidad mediante el pulsado del teclado telefónico. A continuación, se le asignará un número de tratamiento. Dicho número

se corresponderá con una caja de tratamiento en el centro, que contendrá viales de betametasona o el correspondiente placebo. Ambos viales tendrán una apariencia similar.

## **2.7 PROCEDIMIENTO**

### **2.7.1 Grupo corticosteroides antenatales**

Las pacientes asignadas a un número de tratamiento con los corticosteroides antenatales recibirán una tanda de los corticosteroides antenatales, que consistirá en dos dosis de 12mg de betametasona cada una, administradas por vía intramuscular con un intervalo entre ambas de 24h. La fórmula de la betametasona será una combinación de fosfato y acetato de betametasona, y será suministrada por Schering-Plough Corporation, Madison, New Jersey, USA. A continuación, si la paciente continúa presentando elevado riesgo de parto pretérmino, continuará recibiendo una tanda de los corticosteroides antenatales cada 14 días hasta la semana 33<sup>6/7</sup> de gestación. Sin embargo, si la paciente presenta rotura prematura de membranas, se deberá considerar la interrupción de la medicación antes, por ejemplo, en la semana 32<sup>6/7</sup>. Todas las pacientes y sus cuidadores desconocerán el tratamiento que se les está administrando.

### **2.7.2 Grupo placebo**

Las pacientes asignadas a un número de estudio que corresponde al grupo placebo recibirán una tanda del mismo, que consistirá en dos dosis de placebo de similar apariencia, administradas intramuscularmente con un intervalo de 24h entre ambas. El placebo consistirá en una dilución de concentrado de monoestearato de aluminio. Esta sustancia se utiliza con frecuencia como excipiente en múltiples preparados farmacéuticos y es considerada inerte. Dicho placebo será suministrado por Eminent Services Corporation, Gaithersburg, Maryland, USA. A continuación, si la paciente continúa presentando alto riesgo de parto pretérmino, recibirá múltiples dosis de placebo; 1 cada 14 días hasta la semana 33<sup>6/7</sup> de gestación. Sin embargo, si una paciente presenta rotura prematura de membranas, se deberá considerar la interrupción de la medicación antes, por ejemplo, en la semana 32<sup>6/7</sup>. Todas las pacientes y sus cuidadores desconocerán el tratamiento que se les está administrando.

### **2.7.3 Ambos grupos**

Se recomendará a los diversos centros que traten a las mujeres con antibióticos si las mismas desarrollan signos clínicos de corioamnionitis, o si están en trabajo de parto pretérmino y se sabe que son portadoras del estreptococo del grupo B, o si esta situación es desconocida. Dada la existencia de pruebas fehacientes que sugieren una asociación entre el uso de corticoides postnatales y un riesgo incrementado de desarrollo neurológico deficiente, se recomendará a los diversos centros que no utilicen corticosteroides postnatales. La cantidad y duración del uso de corticoides postnatales deberá quedar documentado.

Antes de dar el alta a recién nacidos con un peso inferior a 1500gr, se les deberá practicar como mínimo dos ecografías craneales para buscar evidencia de la presencia de hemorragia intraventricular o de una leucomalacia periventricular. Recomendamos practicar la primera ecografía en la primera semana de vida y la segunda, entre la segunda y cuarta semana de vida. También se recomendará a los centros la práctica de exámenes oftalmológicos para descartar una retinopatía del prematuro, siempre en el caso de los nacidos con un peso inferior a los 1500gr.

Todos los demás aspectos del cuidado y tratamiento de las pacientes y sus hijos serán decididos por los médicos que las traten, siguiendo los protocolos de sus respectivos hospitales. Se recogerán todos los datos acerca de otros tratamientos que reciba la madre

antes del parto y/o el neonato después, tales como la utilización de tocolíticos antes del parto y de surfactante, antibióticos o indometacina para el neonato.

A todas las pacientes se les pedirá que completen un cuestionario tres meses después del parto para determinar la incidencia de depresión posparto u otros efectos secundarios maternos.

Todos los neonatos serán seguidos hasta los 18-24 meses de edad (corregida por la edad gestacional al nacimiento), y en ese momento se evaluará su desarrollo neurológico y su comportamiento. La evaluación incluirá una evaluación de la función motora (Gross Motor Function Classification System [Palisano et al]),<sup>36</sup> y un examen neurológico estandarizado para descartar parálisis cerebral.<sup>36</sup>, documentación de internaciones previas, altura, peso y circunferencia craneal, una impresión clínica del nivel de desarrollo y una evaluación utilizando la Escala Evolutiva de Bayley (revisada) (BSID-II) para determinar el nivel de funcionamiento físico y mental (Mental Developmental Index [MDI] y Physical Developmental Index [PDI]. La BSDID-II está bien estandarizada y ha demostrado confiabilidad y validez.<sup>37</sup> Si la BSDID-II no estuviera disponible a nivel local, se aceptarán los resultados de otros tests estandarizados. El personal que lleve a cabo estos estudios estará formado por neonatólogos, pediatras generales y pediatras especializados en temas evolutivos, o enfermeras especializadas, que tengan experiencia en programas de seguimiento, centros de evaluación evolutiva y/o centros de tratamiento para discapacidades. La BSDID-II será administrada por un individuo especialmente entrenado en administración de tests.

## **2.8 RESULTADOS**

### **2.8.1 Resultados primarios: Mortalidad Perinatal o Neonatal o Morbilidad Neonatal significativa**

La Mortalidad Perinatal o Neonatal es definida como la muerte antenatal, o la postnatal ocurrida durante los primeros 28 días de vida o antes del alta hospitalaria, la que ocurriera más tarde.

La Morbilidad Neonatal significativa es definida como uno o más de los siguientes casos:

1. Síndrome de Distrés Respiratorio: definido como la necesidad de ventilación asistida vía entubamiento endotraqueal y suplemento de oxígeno dentro de las primeras 24h de vida durante un lapso mayor o igual a 24hs., además de una placa radiográfica compatible con el síndrome de distrés respiratorio o bien, surfactante administrado entre las primeras 2 y 24hs. de vida.
2. Displasia broncopulmonar (Definida como el requerimiento de oxígeno a una edad gestacional postnatal de 36 semanas completas además de una radiografía compatible con Displasia broncopulmonar).
3. Hemorragia intraventricular grado III o IV, diagnosticada mediante ecografía craneal, utilizando la clasificación de Papile et al.<sup>38</sup>, o en la autopsia.
4. Quistes periventriculares (definidos como cambios quísticos periventriculares en la sustancia blanca, excluyendo quistes de plexos coroideos y subependimales), diagnosticados por ecografía o en la necropsia.
5. Enterocolitis necrotizante, (definida como perforación intestinal, neumatosis intestinal o aire en la vena porta), diagnosticada por técnicas radiológicas, cirugía o necropsia.<sup>39</sup>

### **2.8.2 Resultados Secundarios: Muerte o déficit neurológico a los 18-24 meses de vida (corregido de acuerdo a edad gestacional)**

La muerte o el daño neurológico a los 18-24 meses de edad (ajustada según edad gestacional al momento del parto) es definido como uno o más de los siguientes casos:

1. Muerte
2. Parálisis cerebral<sup>36</sup>
3. BDSI-II (MDI)<70 (lo que significa más de dos desviaciones estándar por debajo de la norma, o el equivalente local en otros tests estandarizados).

### **2.8.3 Resultados neonatales adicionales**

1. Peso, longitud y circunferencia craneal al nacimiento.
2. Infección neonatal (Signos clínicos de infección y uno o más de los siguientes elementos: cultivo positivo de sangre, líquido cefalorraquídeo, o de tejido pulmonar en la necropsia; una tinción de Gram positiva en líquido cefalorraquídeo, una radiografía de tórax compatible con neumonía; o un diagnóstico histológico de neumonía en la necropsia).
3. Retinopatía del prematuro, diagnosticada en uno o ambos ojos.
4. Duración de la estadía en la unidad de terapia intensiva neonatal y la duración del uso de la ventilación con entubamiento.
5. Conducto arterioso persistente que requiera tratamiento farmacológico o quirúrgico.

### **2.8.4 Resultados adicionales a los 18-24 meses (Corregidos por la edad gestacional al nacimiento)**

1. Altura
2. Peso
3. Circunferencia craneal

### **2.8.5 Resultados maternos adicionales**

1. Corioamnionitis clínica (definida como temperatura materna  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  previa al parto y uno o más de los siguientes factores: taquicardia materna  $\geq 120$  lpm, conteo de células blancas de  $\geq 20000/\text{mm}^3$ , taquicardia fetal  $> 160$  lpm, hipersensibilidad uterina o líquido amniótico maloliente).
2. Infección materna (definida como una o más de los siguientes factores: endometritis [fiebre materna posparto  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  y dolor a la movilización uterina sin otro foco de infección], neumonía [fiebre materna  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  y signos de neumonía en la radiografía de tórax], infección o dehiscencia de la herida, pielonefritis [fiebre materna  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , urocultivo positivo, y hiperestesia del ángulo vértebro-costal], o sepsis [temperatura materna  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  y hemocultivo positivo].
3. Depresión posparto definida como una puntuación superior a 12 en la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo a los tres meses del parto.<sup>40</sup>
4. Efectos secundarios maternos (cefalea, cara de luna llena, acné, crecimiento excesivo del vello, sudoración, estrías, dificultades con el sueño, debilidad muscular, aumento del apetito, moretones, problemas de memoria, cambios de humor).

## **2.9 PRINCIPIOS METODOLÓGICOS**

### **2.9.1 Cumplimiento**

Las mujeres incluidas en el estudio no recibirán corticosteroides antenatales para promover la maduración pulmonar del feto aparte de los fármacos correspondientes al estudio. Se les entregará un cuadernillo y se les pedirá que lo tengan consigo. El cuadernillo contendrá los detalles del protocolo de estudio, el número de la paciente en el estudio, las fechas y hora en que recibió las tandas del fármaco de estudio y el momento en que debe recibir la siguiente tanda. Si la paciente es dada de alta del hospital, se le darán los fármacos

restantes para que los lleve a su médico de referencia. De esta manera, se asegura el cumplimiento del protocolo si las mujeres son dadas de alta de un hospital de referencia. Los médicos de referencia de cada centro serán informados del estudio de manera general, y más específicamente, antes de que cualquiera de sus pacientes sea randomizada. Los paquetes del estudio serán devueltos al centro de referencia cuando la paciente alcance la semana 34<sup>0/7</sup> de gestación, para comprobar el uso de la medicación. El coordinador del estudio en cada uno de los centros se mantendrá en contacto con cada paciente y realizará un seguimiento semanal de las mismas para asegurarse de que reciben el fármaco del estudio, o de que existe una razón justificada por la cual el mismo no está siendo administrado. Los datos de cumplimiento referidos al tratamiento serán enviados regularmente al Centro de Datos, donde se rastreará el cumplimiento del centro.

### **2.9.2 Contaminación**

Es improbable que exista un problema de contaminación porque tanto médicos como participantes serán ciegos al grupo que se les ha asignado. Para minimizar el riesgo de que las pacientes incluidas en el protocolo reciban los corticosteroides antenatales fuera del estudio, se les dará un cuadernillo que deberán llevar siempre consigo y que las identificará como pertenecientes al estudio MACS. Una copia de esta información será enviada a su médico de referencia y estará disponible para el profesional que trate a la paciente.

### **2.9.3 Co-intervención**

La información referida a co-intervenciones será recogida en la hoja de datos. Las co-intervenciones incluyen antibióticos maternos, tocolíticos, y tratamientos neonatales como surfactante, antibióticos, corticosteroides e indometacina. Se estima que las co-intervenciones serán similares en ambos grupos dado que tanto médicos como pacientes desconocen el grupo en el cual han sido ubicados, a menos que dichas co-intervenciones sean el resultado del efecto de tandas múltiples de los corticosteroides antenatales en la madre o el niño.

### **2.9.4 Enmascaramiento**

En la medida de lo posible, tanto médicos como pacientes serán ciegos respecto del grupo en el que han sido ubicados hasta completar el estudio. Sin embargo, sabemos que los corticosteroides antenatales pueden causar hiperglucemia materna, lo cual puede revelar a los cuidadores, especialmente si la paciente tiene diabetes. Se aconsejará a los centros que consideren que todas las pacientes reciben los corticosteroides antenatales si les preocupan los efectos secundarios y que monitoreen a las mujeres del estudio de acuerdo con este criterio. Si aparecieran efectos adversos de manera que la continuación de los corticosteroides antenatales estuviera contraindicada, se interrumpirá la administración del fármaco independientemente del grupo en el cual se hubiera ubicado a la paciente. De esta manera, se mantendrá la situación de enmascaramiento en esta situación. Si surge una complicación en la cual el cuidado subsiguiente de la paciente depende de saber qué tratamiento se le ha asignado, se harán los arreglos necesarios para desenmascarar la situación. El coordinador del estudio (o el designado) en el Centro de Datos, estará disponible mediante un buscador 24h al día, 7 días a la semana, para proporcionar los detalles relativos a la asignación de las pacientes a los grupos, en caso de que esto fuera necesario.

### **2.9.5 Pacientes no randomizadas**

No hay razón para creer que el efecto de las múltiples tandas de los corticosteroides antenatales será diferente en las pacientes randomizadas respecto de las no randomizadas y no creemos que se justifique el costo extra que supone obtener datos generales y de resultados de las pacientes no randomizadas.

### **2.9.6 Pérdidas durante el seguimiento**

Con posterioridad a la randomización, hay dos ocasiones en que las pacientes incluidas en el estudio pueden ser perdidas para el seguimiento. La primera ocurre después de que el estado de alto riesgo mejora y la mujer vuelve a su médico local de referencia para continuar con el cuidado. Si esto ocurriera, se pedirá a los centros que cuenten con un sistema en funcionamiento para seguir a estas pacientes hasta el parto de manera de asegurar que los fármacos del estudio se administran, si ése fuera el caso, y que los datos son recogidos a su debido tiempo. Las participantes del estudio también pueden perderse para el seguimiento en la evaluación de los 18-24 meses de vida. Como sólo serán elegibles para participar los centros que tengan experiencia en seguimiento, de modo que puedan confiar en realizar un seguimiento de, por lo menos, el 80% de las pacientes randomizadas, no esperamos que las pérdidas durante este período constituyan un problema. Pediremos a los centros que registren varios datos para el contacto (por ejemplo, detalles para contactar a la madre de la madre, a un amigo/a, al médico de referencia, etc.) de manera de facilitar el seguimiento de las participantes en caso de cambio de domicilio. Se proveerá a los centros de recordatorios regulares trimestrales para enviar a las participantes y pedirles que se comuniquen con el centro en caso de que se muden o cambien de número de teléfono u otra información de contacto.

### **2.10 TAMAÑO DE LA MUESTRA**

El tamaño de la muestra ha sido calculado en 1900 mujeres (950/grupo). Un tamaño de muestra de 1900 mujeres tendrá un 80% de probabilidades de lograr diferencias estadísticamente significativas si las tandas múltiples reducen el riesgo de RDS del 12% al 8% (error alfa de dos colas de 0,05).

Para calcular el tamaño de la muestra hemos asumido lo siguiente:

1. La tasa del síndrome de distrés respiratorio sería una medida razonable derivada que estima la tasa de mortalidad perinatal o neonatal o la morbilidad neonatal severa en este estudio.
2. La tasa del síndrome de distrés respiratorio es aproximadamente de 12% para los niños en el grupo placebo. Esta presunción se basa en la información aportada por el trabajo de Ballard<sup>41</sup>, en el cual las mujeres con riesgo de parto pretérmino fueron incluidas antes de la semana 30 de gestación para recibir la hormona tirotrófina más los corticosteroides antenatales versus placebo más los corticosteroides antenatales (1 tanda). Para los niños en el grupo placebo, que nacieron más de 10 días después de haber entrado en el estudio, la tasa del síndrome de distrés respiratorio fue del 19%. Dado que en nuestro trabajo estamos incluyendo mujeres antes de la semana 33 de gestación, que habrán recibido la primera tanda de los corticosteroides antenatales 14 días antes, hemos estimado el riesgo del síndrome de distrés respiratorio en un 12% para el grupo placebo.
3. La tasa de parálisis cerebral en los grupos de seguimiento de recién nacidos de bajo peso (<1250g) en el Hospital para Niños Enfermos y en la Universidad McMaster es aproximadamente del 10%. Asumiendo que la mitad de los niños de esta cohorte nacerán cerca del término, la tasa de parálisis cerebral sería aproximadamente del 5%. Asumiendo que la PC es el déficit neurológico más frecuente en estos niños, un

tamaño de muestra de 1900 tendrá más del 90% de potencia para detectar un incremento en la incidencia del déficit neurológico entre un 5% y un 9% (2-tailed error alfa de 0,05), en caso de que este efecto existiera.

## **2.11 ANÁLISIS**

### **2.11.1 Análisis intermedio**

Después de que se hayan recibido los datos completos de las primeras 800 pacientes, se realizará un análisis intermedio de datos. El mismo incluirá un análisis de las variables básicas importantes y un análisis del resultado primario. Los datos serán presentados para cada grupo utilizando el enfoque de intención de tratarse, y enmascarando el conocimiento del grupo real al que fueron asignadas. El análisis intermedio será presentado a un Panel de Monitoreo de Seguridad y de Datos independiente para que aconseje si el estudio debe ser interrumpido antes de lo previsto. La decisión de interrumpir el estudio se basará en el hallazgo de una tasa mayor del resultado primario en el grupo los corticosteroides antenatales versus el grupo placebo ( $p < 0,002$ , 1-cola). Se efectuará un test de una cola dado que tenemos la intención de interrumpir el estudio prematuramente sólo si podemos concluir que los corticosteroides antenatales son perjudiciales. Si no es así, el estudio continuará hasta que el tamaño de la muestra total haya sido alcanzado. No se interrumpirá el estudio si se encuentra que las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales son beneficiosas, ya que la información de resultados secundarios correspondiente a los 18 y 24 meses no habrá sido recogida aún.

### **2.11.2 Análisis final**

El análisis final de los datos de los resultados se basará en el enfoque de “intención de tratarse”, lo cual incluirá todos los pacientes según la randomización. Se calcularán las estadísticas descriptivas para buscar discrepancias importantes en los grupos del estudio con respecto a los datos demográficos, de pronóstico y otra información básica.

Se utilizará una regresión logística para calcular las *odds* ratios ajustadas y el intervalo de confianza del 95% para la comparación de los dos grupos del estudio con respecto al resultado primario, la mortalidad perinatal o neonatal o la morbilidad neonatal significativa y el resultado secundario, muerte o daño neurológico a los 18 y 24 meses de vida, controlando posibles factores pronósticos (edad gestacional en el momento de entrar en el estudio, gestaciones únicas versus múltiples, rotura de membranas, etc.). Se utilizarán modelos de efecto aleatorio para determinar si el efecto del tratamiento varía entre los centros. El nivel de importancia estadística para el análisis de los resultados primarios y secundarios será de  $p < 0,05$ , utilizando un test de dos colas. Las tasas de los resultados se informarán en términos de la proporción de niños afectados. Sin embargo, dado que los resultados entre niños de gestaciones múltiples están correlacionados, el análisis estadístico estará basado en la gestación como unidad de análisis. Por lo tanto, si algún niño de una gestación múltiple tiene el resultado, se considerará entonces que la gestación tiene el resultado. Además, se usarán las diferencias en las tasas para determinar la cantidad que es necesario tratar.

La regresión logística también será usada para calcular la *odds* ratio ajustada y los intervalos de confianza del 95% para comparar los dos grupos de estudio con respecto a los otros resultados binarios neonatales y maternos. El análisis de la co-varianza se utilizará para comparar las mediciones de resultado continuas de los grupos, controladas para características demográficas y pronósticas. El nivel de significancia para esos análisis secundarios será del  $p < 0,01$ . Las mediciones de resultado continuas que estén desviadas serán transformadas apropiadamente (lo más probable es una transformación logarítmica o de raíces cuadradas) previamente al análisis.



### **2.11.3 Análisis económico**

La hipótesis clínica es que las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales son más efectivas y menos onerosas que el placebo. Por lo tanto, la hipótesis económica es que las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales son menos onerosas que el placebo. El análisis económico incluirá la determinación de los recursos consumidos y los precios de las unidades de estos recursos. Los recursos consumidos en cada intervención en el estudio se recogerán en los formularios de informe de casos clínicos.

La estimación de los precios de las unidades de este estudio se obtendrán a partir de una muestra de seis hospitales canadienses que participen. Se escogerán los hospitales siguiendo los siguientes criterios: a) hospitales con datos de costos establecidos disponibles, b) hospitales representativos en varias localidades canadienses, c) centros grandes y pequeños. Desarrollaremos para cada hospital un modelo de costos basado en los datos disponibles dentro del hospital. La estimación de los precios de las unidades se combinarán con la información de uso de las fuentes para todas las participantes del estudio.

### **2.12 ÉTICA**

Cuando se identifica a una mujer en riesgo incrementado de parto pretérmino y se le administra la primera tanda de los corticosteroides antenatales, se le informará del estudio MACS, en el caso de que el parto no se haya producido a los 14-21 días y que continúe en riesgo incrementado de parto pretérmino. Se le entregará una hoja informativa para participantes, en la cual se delinearán los posibles riesgos y beneficios de las tandas adicionales de los corticosteroides antenatales y otros detalles del MACS. Las mujeres que cumplan con los requisitos de elegibilidad serán invitadas a participar. Las mujeres que estén de acuerdo en participar, firmarán el consentimiento antes de la randomización. Se reforzará la idea de que las participantes pueden abandonar el estudio en cualquier momento y de que su cuidado no se verá perjudicado si decidiera no participar. La “Hoja Informativa” y el “Formulario de Consentimiento” se incluyen en el Apéndice 1.

### **2.13 FACTIBILIDAD**

Estimamos que aproximadamente el 0,8% de todos los nacimientos de los centros participantes estarán en riesgo de parto pretérmino antes de la semana 31<sup>07</sup> de gestación y que aceptarán participar. Esta estimación se basa en la tasa de reclutamiento para el estudio Knight TRH del Hospital Nacional de Mujeres de Auckland, Nueva Zelanda<sup>42</sup>, en el cual aproximadamente un 1,1% de todos los nacimientos estuvieron en riesgo de parto prematuro antes de la semana 33 y consintieron en ser incluidas en el estudio. Estimamos que el 40% de estas mujeres continuarán gestantes 14 días después y por lo tanto cumplirán con los criterios de elegibilidad para este estudio. Esta estimación se basa en el estudio de Ballard<sup>41</sup>, en el cual el 50% de las mujeres incluidas antes de la semana 30 de gestación no habían parido después de 10 días de su inclusión en el estudio. Por lo tanto, esperamos reclutar para el estudio el 0,32% ( $0,8\% \times 0,4 = 0,32\%$ ) de las mujeres de los centros participantes. Si durante los primeros 6 meses de enrolamiento para el estudio, la tasa de reclutamiento promedia el 0,25%, y luego el 0,32% después de eso, necesitaremos centros con un total de aproximadamente 190.000 partos para poder reclutar 1900 mujeres en 3-4 años.

## 2.14 DIAGRAMA DE TIEMPO

### Abril 00- Diciembre 00

Desarrollar un manual de operaciones para los centros  
Desarrollar un manual de operaciones para el Centro de Datos  
Desarrollar y presentar los formularios de datos y distribuirlos a los centros  
Organizar el estudio en los centros participantes  
Programar el servicio de randomización  
Desarrollar una base de datos

### Abril 01..... Diciembre 04

\* Reclutamiento en todos los centros

### Abril 01 .....Septiembre 07

\* Recolección de datos y procesamiento

### Octubre 02..... Mayo 07

\* Seguimiento a los 18-24 meses

### Septiembre- Diciembre 05

\* Análisis final de los

resultados primarios

### Septiembre - Diciembre 07

\* Análisis final del seguimiento a los 18-24 meses y resultados secundarios

## 2.15 ESTRUCTURA DEL COMITÉ

El *Comité Directivo* se reúne cada 2-3 meses. Es responsable de las decisiones relacionadas con la organización y conducción del estudio. Consistirá de los siguientes miembros:

La Dra. Kellie Murphy es la Investigadora Principal; es responsable de la distribución de fondos y, en general, del avance del estudio y de su finalización a tiempo. También es responsable de la comunicación con los centros clínicos y de responder cuestiones clínicas relacionadas con el protocolo del estudio. La Dra. Mary Hannah es responsable de la supervisión de las actividades del personal del Centro de Datos y de ayudar en la comunicación con los centros clínicos. La Dra. Susan Ross es responsable de aconsejar en cuestiones reguladoras. La Sra. Sheila Hewson es la persona responsable de aconsejar sobre la administración del estudio y en el procesamiento de datos. El coordinador del estudio es responsable de la supervisión del procesamiento de datos, de mantener contacto con los diferentes centros colaboradores y de las actividades diarias del estudio. Los doctores Ame Ohlsson, Saroj Saigal, Ed Kelly y Shoo Lee son responsables de aconsejar sobre los resultados neurológicos, infantiles y neonatales (18-24 meses). También son responsables de asistir en la comunicación con los centros clínicos. Los doctores Kofi Amankwah, Marie-France Delisle y Cindy Maxwell son responsable de brindar información obstétrica y de colaborar con la comunicación con los centros clínicos. El Dr. Stephen Matthews es responsable de aconsejar sobre los resultados neurológicos (18-24 meses) y también de proveer información desde la perspectiva de un científico básico. La Sra. Patricia Guselle es una consumidora que brinda información sobre todos los aspectos de la conducción del estudio. Los doctores Elizabeth Asztalos, Joanne Rovet, Marcia Barnes y Renee Sananes son responsables de planear las evaluaciones del seguimiento de 5 años. El Dr. Andrew Willan es responsable del análisis estadístico y el Dr. Amiram Gafni es responsable del análisis económico. El Dr. Fariba Aghajafari fue responsable de asistir en el desarrollo de los formularios de datos y en el manual de operaciones para los centros al comienzo del estudio.

El *Grupo Colaborativo* está formado por el Comité Directivo, los investigadores obstétricos y los coordinadores clínicos en los centros. Este grupo brinda información sobre todas las cuestiones importantes relacionadas con el estudio.

El *Panel de Monitoreo de Seguridad y de Datos* está formado por el Dr. Michael Bracken, profesor en el Departamento de Epidemiología y Salud Pública, Facultad de Medicina de la Universidad de Yale (titular en jefe); el Dr. Jon Tyson, Profesor en el Departamento de Pediatría del Centro de Ciencia y Salud de Dallas, dependiente de la Universidad de Texas; y la Dra. Leila Duley, Centro de Recursos para Estudios Randomizados, Departamento Nuffield de Clínica Médica de la Universidad de Oxford. Este Comité revisará los resultados del análisis intermedio así como cualquier otro dato sobre los cuales manifieste preocupación el Comité Directivo, y recomendará la interrupción del estudio si corresponde.

## **2.16 PROCESAMIENTO DE DATOS Y VALIDACIÓN**

Las mujeres serán evaluadas para confirmar su condición de elegibilidad y se recogerá y transmitirá al Centro de Datos, durante la llamada telefónica para la randomización, la información general. Los resultados y otros datos descriptivos serán recogidos en los formularios de datos del estudio y enviados al centro de Datos. Los datos serán escaneados para ingresarlos a un sistema de manejo de datos “Teleform”. Controles lógicos y de rango verificarán la exactitud de los datos. Los formularios de datos con errores o información faltante serán devueltos al centro clínico para que sean corregidos y/o completados. Los datos serán procesados de acuerdo a las Pautas para una Buena Práctica Clínica.<sup>43</sup>

## **2.17 RELEVANCIA**

Actualmente en Canadá, aproximadamente un 7% de los niños nacen prematuramente<sup>2</sup>. Se sabe que estos niños dan cuenta de una cantidad desproporcionada de mortalidad y morbilidad neonatal.<sup>1</sup> Algunos de estos niños son expuestos a tandas múltiples de los corticosteroides antenatales a pesar de que la relación riesgo-beneficio de esta práctica no ha sido establecida. Si en este estudio se encuentra que las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales son beneficiosas, eso llevará a una disminución de la morbilidad y mortalidad neonatal y ahorrará costos. Si no hay diferencia entre una tanda única de los corticosteroides antenatales versus tandas múltiples, se deberá concluir que no se debe administrar este tratamiento y también esto ahorrará costos. Finalmente, si se encuentra que las tandas múltiples de los corticosteroides antenatales resultan perjudiciales, entonces habrá que cambiar los patrones de la práctica y esto beneficiará a los niños y conducirá también, en último término, a un ahorro de costos. Se necesita un estudio controlado randomizado bien diseñado, con una muestra apropiada, para determinar la efectividad de este importante tratamiento antenatal.

### 3. REFERENCIAS

1. Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiology Review* 1993;15:414-43.
2. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Allen A, Platt R. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. *N Engl J Med* 1998;339:1434-9.
3. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
4. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJNC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:11-25.
5. National Institute of Child Health and Human Development Office of Medical Applications of Research, NIH. Report of the Consensus Development Conference on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. Vol.95-3784: NIH Publication, November, 1994. <http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/corticosteroids/Corticosteroids.html>
6. Ballard PL. Hormonal regulation of pulmonary surfactant. *Endocr Rev* 1989;10:165-81.
7. Lanteri CJ, Willet KE, Kano S, Jobe AH, Ikegami M, Polk DH, Newnham JP, Kohan R, Kelly R, Sly PD. Time course of changes in lung mechanics following fetal steroid treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:759-65.
8. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-64.
9. Taeusch HW, Brown E, Torday JS, Nielsen HC. Magnitude and duration of lung response to dexamethasone in fetal sheep *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:452-5.
10. Ballard PL, Ertsey R, Gonzales LW, Gonzales J. Transcriptional regulation of human pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C by glucocorticoids. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;14:599-607.
11. Hanes RC. The pharmacological basis of therapeutics. En: Goodman LS, Gilman A, Rall TW, et al, eds. New York: Pergamon, 1990:1431-59.
12. Ballard PL, Granberg JP, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1975;56:1548-54.
13. Crowley P. Corticosteroids prior to preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;3.
14. MacArthur BA, Howie RN, Dezoete JA, Elkins J. Cognitive and psychosocial development of 4-year-old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatr* 1981;68:638-43.
15. MacArthur BA, Howie RN, Dezoete JA, Elkins J. School progress and cognitive development of 6-year-old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatr* 1982;70:99-105.
16. Schmand B, Neuvel J, Smolders-de Haas H, Hoeks J, Treffers PE, Koppe JG. Psychological development of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatr* 1990;86:58-64.
17. Smolders-de Haas H, Neuvel J, Schmand B, Treffers PE, Koppe JG, Hoeks J. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10 to 12 year follow-up. *Pediatr* 1990;86:65-70.

18. Dessens AB, Smolders-de Haas, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000;105(6). URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/105/6/e77>.
19. Collaborative Group on Antenatal Steroids Therapy: Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: Long-term follow-up. *J Pediatr* 1984;104:259-67.
20. Taeusch HW, Frigoletto F, Kitzmiller J, Avery ME, Hehre A, Fromm B, Lawson E, Neff RK. Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment. *Pediatr* 1979;63:64-72.
21. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:276-86.
22. Wallace EM, Chapman J, Stenson B, Wright S. Antenatal corticosteroid prescribing: setting standards of care. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1262-6.
23. Brocklehurst P, Gates S, McKenzie-McHarg K, Alfirovic Z, Chamberlain G. Are we prescribing multiple courses of antenatal corticosteroids? A survey of practice in the UK. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:977-9.
24. Quinlivan JA, Evans SF, Dunlop SA, Beazley LD, Newnham JP. Use of corticosteroids by Australian obstetricians - a survey of clinical practice. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1998;38:1-7.
25. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286(13):1581-7.
26. Aghajafari F, Murphy K, Ohlsson A, Amankwah K, Matthews S, Hannah M. Multiple versus single courses of antenatal corticosteroids for preterm birth: a pilot study. *JOGC* 2002;24:321-9.
27. McEvoy C, Bowling S, Williamson K, Lozano D, Tolaymat L, Izquierdo L, Maher J, Helfgott A. The Effect of a single remote course versus weekly courses of antenatal corticosteroids on functional residual capacity in preterm infants: a randomized trial. *Pediatr* 2002;110:280-4.
28. Crowther CA, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;3.29. Aghajafari F, Murphy K, Willan A, Ohlsson A, Amankwah K, Matthews S, Hannah M. Multiple courses of antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1073-80.
30. Thorp JA, O'Connor M, Belden B, Etzenhouser J, Hoffman EL, Jones PG. Effects of phenobarbital and multiple-dose corticosteroids on developmental outcome at age 7 years. *Obstet Gynecol* 2003;101:363-73.
31. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:843-9.
32. Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC, Seckl JR. Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology* 1996;64:412-8.
33. Dean F, Matthews SG. Maternal dexamethasone treatment in late gestation alters glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA in the fetal guinea pig brain. *Brain Research* 1999;846:253-9.
34. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;3.

35. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. Boston: Little Brown and Company, 1987:178.
36. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39(4):214-23.
37. Bayley N. *Bayley Scales of Infant Development*. 2<sup>nd</sup> Edition San Antonio, TX: Psychological Corporation;1993.
38. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 grams. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
39. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin of North Am* 1986;179:33.
40. Cox JL, Holden JM. Detection of postnatal depression, development of the 10-item Edinburgh postnatal depression scale. *Br J Psych* 1987;150:782-6.
41. Ballard RA, Ballard PL, Cnaan A, Pinto-Martin J, David DJ, Padbury JF, Phibbs R, Parer JT, Hart MC, Mannino FL, Sawai SK. Antenatal thyrotropin-releasing hormone to prevent lung disease in preterm infants. *N Engl J Med* 1998;338:493-8.
42. Knight DB, Liggins GC, Wealthall SR. A randomised, controlled trial of antepartum thyrotropin-releasing hormone and betamethasone in the prevention of respiratory disease in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:11-6.
43. *Good Clinical Practice: Consolidated Guideline*. Minister of Health, Ottawa, 1997.