

1 Información General

1.1 Identificación del estudio

Título: Optimización del manejo antenatal de mujeres con amenaza de parto pretérmino mediante modelos de predicción: estudio clínico randomizado multicéntrico abierto (OPTIM-PTL).

Versión y fecha: v2 19 Enero 2021

Número EudraCT: 2020-005202-26

1.2 Identificación de promotor

Nombre y dirección del promotor. Fundació Clínic Recerca Biomèdica. c/ Roselló, 149-153 08036 Barcelona, España.

1.3 Identificación de investigadores principales de los centros participantes

-Teresa Cobo. Especialista. Departamento Medicina Materno-fetal. ICGON. Hospital Clínic Barcelona. Barcelona. Email: tcobo@clinic.cat

- Montse Palacio. Jefe de sección. Departamento Medicina Materno-fetal. ICGON. Hospital Clínic Barcelona. Barcelona. Email: mpalacio@clinic.cat

-Vicente José Diago. Especialista. Departamento Medicina Materno-fetal. Hospital La Fe. Valencia. Email: vdiago@gmail.com

-Maria Goya. Especialista. Departamento Medicina Materno-fetal. Hospital Vall d'Hebró. Barcelona. Email: mariagoya@mac.com

- Àngels Vives. Especialista. Consorci Sanitari de Terrasa. Terrasa. Email: vivesangels@gmail.com

Investigadores colaboradores de Hospital Clínic

- Victoria Aldecoa. Especialista. Departamento Neonatología. ICGON. Hospital Clínic Barcelona. Barcelona.

- Clara Murillo. Especialista. Departamento Medicina Materno-fetal. ICGON. Hospital Clínic Barcelona. Barcelona.

- Francesc Figueras. Jefe de servicio. Departamento Medicina Materno-fetal. ICGON. Hospital Clínic Barcelona. Barcelona.

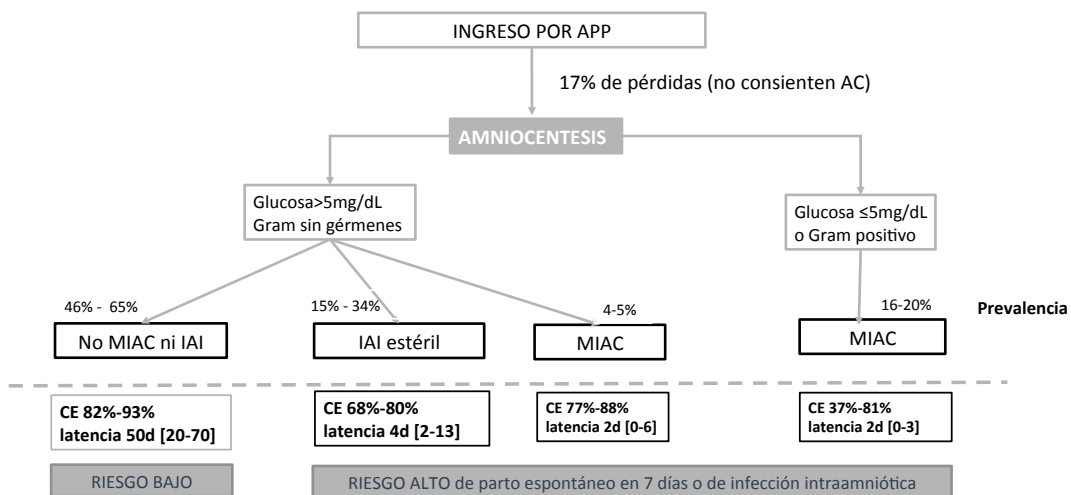
- Eduard Gratacós. Director de ICGON. ICGON. Hospital Clínic Barcelona. Barcelona.

2 Justificación

El parto pretérmino es la complicación más frecuente en medicina materno-fetal. Según cifras del Instituto Nacional de Estadística (2018)(1), representa un 6.5-9% del total de partos que se producen en nuestro medio, aunque estas cifras pueden ser tan altas como un 12.5% en centros de referencia. El parto pretérmino es la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal y la segunda en niños por debajo de los 5 años. La prevalencia de estas complicaciones perinatales es inversamente proporcional a la edad gestacional en la que se produce el parto (2).

A pesar de la importancia del problema clínico, la predicción del parto pretérmino es mala. Los signos que definen la amenaza de parto pretérmino (APP) y que, en general, se utilizan como criterios de ingreso (contracciones uterinas con modificaciones cervicales) presentan un escaso valor predictivo. Únicamente un 10% de las gestantes que ingresan en nuestros hospitales con diagnóstico clínico de APP parirán en los siguientes 7 días y el 70% tendrán un parto más allá de las 37.0 semanas de gestación (3).

Una de las etiologías más frecuentes de parto pretérmino espontáneo es la infección y la inflamación intra-amniótica (4-6). Así, casi un 40% de las gestantes con APP antes de las 32 semanas de gestación tienen infección o inflamación intra-amniótica. Las mujeres con infección y/o inflamación intra-amniótica son las que presentan una latencia al parto más corta (mediana (percentil 25; 75) de 2 (0; 6) días) y una edad gestacional al parto más precoz (26.9 (25.2; 31.1) semanas (7)). Por el contrario, las mujeres sin infección ni inflamación presentan una mediana de latencia al parto de 50 días (20; 70) y una edad gestacional al parto de 35.0 (29.7; 38.3) semanas (7). Este grupo sin infección ni inflamación representa aproximadamente el 60% de los ingresos por APP.



Cobo T et al AJOG 2020

Individualizar el manejo de las gestantes hospitalizadas por APP diferenciando aquellas con un *riesgo bajo* (de presentar un parto espontáneo en los siguientes 7 días o de presentar una infección/inflamación intra-amniótica) de aquellas con un *riesgo alto* supone un reto para el profesional clínico. La sobre-intervención innecesaria en las gestantes de *riesgo bajo* conlleva un coste clínico (efectos secundarios por la medicación, efecto de los corticoides antenatales en niños nacidos a término), psicológico y económico (estancia hospitalaria, coste de medicación) no despreciable que no se ha cuantificado. En relación a los corticoides se ha observado, en modelo animal y en estudios de seguimiento de cohortes de niños expuestos a corticoides antenatales, cambios a nivel cardiovascular y metabólico consistentes con la teoría de la programación fetal para el desarrollo de enfermedades del adulto. Además se ha reportado una asociación entre niños nacidos a término expuestos al efecto de los corticoides antenatales durante el embarazo y la aparición de alteraciones en el neurodesarrollo (8, 9).

Nuestro grupo recientemente ha desarrollado y validado en mujeres con APP un modelo de predicción de riesgo (de parto espontáneo en los siguientes 7 días o de infección intra-amniótica) con buena capacidad predictiva a partir de cohortes retrospectivas (7). Dicho modelo incluyen variables fácilmente medibles al ingreso (como la edad gestacional, la longitud cervical ecográfica, nivel de proteína C reactiva (PCR) materna, nivel de glucosa y de interleucina (IL)-6 en líquido amniótico) que permiten predecir de forma rápida (en horas) si la gestante presenta un *riesgo bajo* o *alto*. A pesar de ser prometedor, el efecto de su implementación en la práctica clínica no se ha validado de forma prospectiva.

Así pues nuestro planteamiento como hipótesis de estudio es que la implementación de un modelo de predicción de riesgo en las gestantes ingresadas por APP nos permite diferenciar 2 grupos de población: la de *riesgo bajo* (donde minimizar el manejo estándar) y la de *riesgo alto* (que es el grupo que realmente se beneficia del manejo estándar que incluye corticosteroides antenatales (10), sulfato de magnesio (11) y, en caso de infección/inflamación intra-amniótica, antibióticos (12)). Por lo tanto hipotetizamos que el uso del modelo nos permite:

- optimizar el manejo antenatal (respecto corticoides, tocolisis, antibióticos, estancia hospitalaria) sin empeorar el resultado perinatal (hipótesis principal).
- es una estrategia costo-efectiva.
- reduce morbilidad neonatal en prematuros < 30 semanas y la morbilidad materna de tipo infeccioso al introducir de forma precoz el uso de antibióticos (en los casos de alto riesgo).
- se asocia a un menor porcentaje de alteraciones en el neurodesarrollo en niños al 1 año, 2 años y 5 años.

Población de estudio: Gestaciones únicas entre 23.0 y 34.6 semanas hospitalizadas por amenaza de parto pretérmino (contracciones uterinas regulares con cambios cervicales y membranas íntegras). Se definen estos límites de edad gestacional ya que

el manejo antenatal con corticoides y sulfato de magnesio contempla el mismo rango de edad gestacional.

2.1 Bibliografía relevante

1. https://http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=resultados&secc=1254736195442&idp=1254735573002.
2. <https://http://www.seneo.es/Publicaciones>.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
4. Cobo T, Vives I, Rodriguez-Trujillo A, Murillo C, Angeles MA, Bosch J, et al. Impact of microbial invasion of amniotic cavity and the type of microorganisms on short-term neonatal outcome in women with preterm labor and intact membranes. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2017;96(5):570-9.
5. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Korzeniewski SJ, Chaemsaihong P, Gotsch F, et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *American journal of reproductive immunology*. 2014;72(5):458-74.
6. Combs CA, Gravett M, Garite TJ, Hickok DE, Lapidus J, Porreco R, et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;210(2):125 e1- e15.
7. Cobo T, Aldecoa V, Figueras F, Herranz A, Ferrero S, Izquierdo M, et al. Development and validation of a multivariable prediction model of spontaneous preterm delivery and microbial invasion of the amniotic cavity in women with preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020.
8. Jobe AH, Goldenberg RL. Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;219(1):62-74.
9. Melamed N, Asztalos E, Murphy K, Zaltz A, Redelmeier D, Shah BR, et al. Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: a population-based study. *BMJ open*. 2019;9(9):e031197.
10. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;3:CD004454.
11. Huusom LD, Wolf HT. Antenatal magnesium sulfate treatment for women at risk of preterm birth is safe and might decrease the risk of cerebral palsy. *BMJ evidence-based medicine*. 2018;23(5):195-6.
12. Yoon BH, Romero R, Park JY, Oh KJ, Lee J, Conde-Agudelo A, et al. Antibiotic administration can eradicate intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation in a subset of patients with preterm labor and intact membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019.

3 Objetivo y Finalidad del Estudio

El objetivo del estudio es evaluar el impacto en el resultado neonatal y materno de implementar un modelo de predicción de riesgo (de parto espontáneo en los siguientes 7 días o de infección intra-amniótica) en mujeres que ingresan con un cuadro clínico de APP. Como objetivos concretos nos planteamos:

Objetivo principal: Evaluar si la implementación de un modelo de predicción de riesgo (de parto pretérmino espontáneo o de infección intra-amniótica):

1. optimiza el manejo antenatal (respecto corticoides, tocolisis, antibióticos, estancia hospitalaria) sin empeorar los resultados perinatales.
2. es una estrategia costo-efectiva.
3. mejora el pronóstico neonatal en prematuros < 30 semanas y reduce la morbilidad materna de tipo infeccioso, al introducir de forma precoz el uso de antibióticos (en los casos de alto riesgo). Nos centramos en prematuros de < 30 semanas ya es el grupo con mayor prevalencia de infección/inflamación intra-amniótica y el grupo más vulnerable a presentar complicaciones graves como morbilidad respiratoria, sepsis precoz, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar y mortalidad perinatal (fetal y neonatal).
4. mejora el neurodesarrollo al 1, 2 y 5 años de vida.

3.1 Variables principal y secundarias

Variables resultado principales:

1. Número de dosis de corticoides antenatales administrados.
2. Días de ingreso hospitalario materno.

Variables resultado secundarias:

3. Edad gestacional al parto.
4. Parto espontáneo en 7 días desde el ingreso (SI/NO), definido como la latencia desde ingreso por amenaza de parto pretérmino al parto menor a 7 días.
5. Infección intra-amniótica (SI/NO), definida por la presencia de microorganismos en líquido amniótico identificados mediante cultivo aerobios/anaerobios/o micoplasma genital.
6. Morbilidad materna (SI/NO) que incluye fiebre intraparto, endometritis, infección herida quirúrgica, sepsis, necesidad de legrado, ingreso en UCI, histerectomía, necesidad de transfusión, muerte materna
7. Días de ingreso neonatal.

8. Datos antropométricos neonatales como talla, peso, perímetro cefálico, torácico, abdominal y circunferencia media del brazo.
9. Morbilidad neonatal grave (SI/NO) definida por la presencia de muerte fetal, muerte neonatal, sepsis precoz, displasia broncopulmonar moderada/severa, hemorragia intraventricular severa, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante quirúrgica y retinopatía del prematuro tratado con láser.
10. Alteración Neurodesarrollo (SI/NO) y de qué dominio (cognitivo, visuales, habilidades motoras finas y gruesas, memoria, lenguaje receptivo y expresivo y velocidad de procesamiento) valorados mediante cuestionarios ASQ-3 y test de Bayley III.
11. Análisis de costes: Costes derivados del ingreso materno en función de los 3 niveles de riesgo (intensivo (UCOI), medio (sala hospitalización), sala de partos). Costes visitas ambulatorias hasta el parto, costes medicación y costes pruebas complementarias realizadas durante ingreso. Costes ingreso neonatal en función de los 4 niveles de riesgo (UCIN, intermedios, sala hospitalización, no ingreso).

Variables a codificar:

1. Variables demográficas: Id, Edad madre, etnia, paridad, historia previa parto prematuro, índice de masa corporal, tabaquismo, estudios académicos, fecha última menstruación.
2. Variables del ingreso: fecha ingreso, longitud cervical, sangre materna: PCR y leucocitos; fecha amniocentesis; líquido amniótico: glucosa, tinción de Gram, cultivos aerobios/anaerobios/micoplasma genital, nivel de IL-6. Administración antenatal de corticoides (fecha inicio-fin, número de dosis administradas), antibióticos (fecha inicio-fin), sulfato de magnesio (si/no) y tocolisis (fecha inicio-fin, tipo de tocolíticos). Exitus fetal.
3. Variables del parto: fecha parto, latencia desde ingreso-parto, inicio parto (espontáneo/ inducido o programado), indicación de inducción del parto (si parto inducido), tipo parto (vaginal/instrumentado/cesárea electiva/cesárea en curso de parto/ cesárea urgente), clínica corioamnionitis en el parto, fiebre intraparto, género, peso, Apgar 5 minutos, pH arteria umbilical.
4. Variables maternas: fecha de ingreso y de alta por diagnóstico de amenaza parto pretérmino, endometritis, infección herida quirúrgica, fiebre intraparto, necesidad de legrado quirúrgico, sepsis, necesidad de transfusión, ingreso en UCI, necesidad de histerectomía, muerte materna. Las variables endometritis, infección herida quirúrgica, fiebre intraparto, necesidad de histerectomía, muerte materna se evaluarán de forma individual y como parte de una variable agrupada llamada infección materna.
5. Variables neonatales: sexo, talla, peso, perímetro cefálico, torácico, abdominal y circunferencia media del brazo. Tipo de reanimación o *éxitus* en sala de

partos, puntuación de Apgar en los minutos 1 y 5. Ingreso en UCIN. Soporte respiratorio requerido: duración total de ventilación invasiva y/o no invasiva y días de oxígeno, necesidad de surfactante y número de dosis o corticoides postnatales (si/no). Diagnóstico de displasia broncopulmonar y grado. Necesidad de soporte hemodinámico. Presencia o no de ductus arterioso persistente y tratamiento requerido para su manejo. Patología gastrointestinal: enterocolitis necrosante, perforación. Sepsis y/o meningitis precoz o tardía (microorganismos aislados), tipo y días de antibioterapia requeridos. Complicaciones neurosensoriales: hemorragia intra o periventricular, leucomalacia periventricular, grado de retinopatía de prematuridad y tratamiento requerido, pruebas de audición mediante PEATc. *Exitus* durante el ingreso. Tiempo de estancia hospitalaria.

6. Variables de evaluación del neurodesarrollo: valoración de dominios cognitivo, visuales, habilidades motoras finas y gruesas, memoria, lenguaje receptivo y expresivo y velocidad de procesamiento. Dichos dominios se valorarán mediante test ASQ-3 y Bayley-III.
7. Variables a incluir para el análisis de costes: días de ingreso materno en los 3 niveles de riesgo (intensivo (UCOI), medio (sala hospitalización), sala de partos). Número de visitas ambulatorias hasta el parto, tipo medicación y duración y número de pruebas complementarias realizadas durante ingreso. Días de ingreso neonatal en función de los 4 niveles de riesgo (UCIN, intermedios, sala hospitalización, no ingreso).

4 Diseño del Estudio

Tipo de estudio: Estudio multicéntrico aleatorizado randomizado abierto con dos ramas de estudio: una rama de optimización del manejo estándar (**rama intervención**) en la que se calculará el riesgo de parto espontáneo en los siguientes 7 días y/o de infección intra-amniótica según los modelos de predicción de riesgo y se actuará en función del resultado obtenido y la **rama control** en el que se actuará según la práctica habitual del centro de estudio.

5 Selección de los participantes

Las gestantes con gestaciones únicas hospitalizadas con el diagnóstico de APP entre las 23.0-34.6 semanas serán elegibles para el estudio.

5.1. Criterios de inclusión de los sujetos: gestaciones únicas ingresadas con el diagnóstico de APP entre las 23.0 y 34.6 semanas que no estén en fase activa del parto en el momento de la randomización y que no cumplan criterios de exclusión.

5.2. Criterios de exclusión de los sujetos: Mujeres que no acepten participar en el estudio; edad < 18 años; gestaciones múltiples; signos clínicos de corioamnionitis definidos por la presencia de fiebre materna $\geq 38^{\circ}\text{C}$, taquicardia fetal (> 160 latidos por minuto durante > 10 minutos sin otra causa que lo justifique) y leucocitosis materna > 15000/mm³ (no explicada por el efecto de los corticoides); dilatación cervical > 3 cm;

malformaciones estructurales mayores, cromosómicas o complicaciones fetales previas a la inclusión en el estudio que condicionen un defecto en el neurodesarrollo; imposibilidad técnica de realizar una amniocentesis (ya que los modelos de predicción incluyen información obtenida en el líquido amniótico, como la concentración de glucosa y IL-6).

6 Tratamiento y calendario del estudio

Intervención:

El manejo inicial de las gestantes con APP será el estándar del centro participante e incluye administración de corticosteroides, tocolisis, sulfato de magnesio de acuerdo con los protocolos establecidos.

Después de explicar el estudio y obtener el consentimiento informado de las pacientes, éstas se randomizarán a una de las dos ramas de estudio: **rama control** vs. **rama intervención** en un ratio 1:1. La randomización se estratificará por edad gestacional (24.0-27.6; 28.0-31.6 y >32.0) y centro. La estratificación por edad gestacional se justifica ya que la morbilidad neonatal difiere en función de la edad gestacional (< 28.0 semanas: prematuridad extrema; 28.0-31.6 semanas: prematuridad grave; 32.0-33.6 semanas: prematuridad moderada; 34.0-36.6 semanas: prematuridad leve).

La secuencia de randomización se generará utilizando un servicio de randomización online controlado y centralizado por el promotor del estudio. La asignación a la rama de estudio correspondiente requerirá de la introducción de las iniciales del paciente y la edad gestacional de randomización.

1. En la **rama control** se actuará según la práctica habitual de cada centro siguiendo los protocolos clínicos asistenciales.
2. En la **rama intervención**, éste se optimizará según el resultado de los modelos de predicción. El modelo de predicción de infección intraamniótica incluye PCR materna y glucosa en líquido amniótico y el de parto espontáneo en 7 días, edad gestacional, longitud cervical, glucosa e IL-6 en líquido amniótico. Definiremos riesgo alto según el modelo de predicción cuando el riesgo sea > 10% (en el modelo de parto espontáneo en los siguientes 7 días) o sea > 20% (en el modelo de infección intra-amniótica):
 - a. **si riesgo bajo**, se optimizará la práctica habitual reduciendo la administración de corticoides (no administrando la 2ª dosis), tocolisis o sulfato de magnesio y favoreciendo el alta médica.
 - b. **si riesgo alto**, se actuará según la práctica habitual del centro y además, se iniciará **antibioterapia**:
 - i. En los casos de **riesgo alto de infección**, con antibióticos de amplio espectro (ampicilina 2g/6h ev + ceftriaxona 1g/12h ev + claritromicina 500 mg/12h vo). Los antibióticos se mantendrán hasta

resultado de cultivos. En el caso de confirmar en los cultivos la existencia de infección intra-amniótica (resultado suele demorar 3-4 días) los antibióticos se ajustarán a la sensibilidad del germen aislado y se mantendrán entre 7-10 días si no parto antes. En caso de cultivos negativos, se suspenderán.

- ii. En el resto de casos (**riesgo alto de parto espontáneo en 7 días pero bajo de infección**), se tratará únicamente con claritromicina 500 mg/12h vo durante 5-7 días. Se administra claritromicina como antiinflamatorio ya que el modelo de parto en 7 días incluye IL-6 marcador de inflamación intra-amniótica y existe evidencia científica que apoya su utilización (12).

- 3. Si existe sospecha de corioamnionitis (por presencia de fiebre o alteración analítica), se iniciará antibioterapia de amplio espectro, independientemente de la rama del estudio.

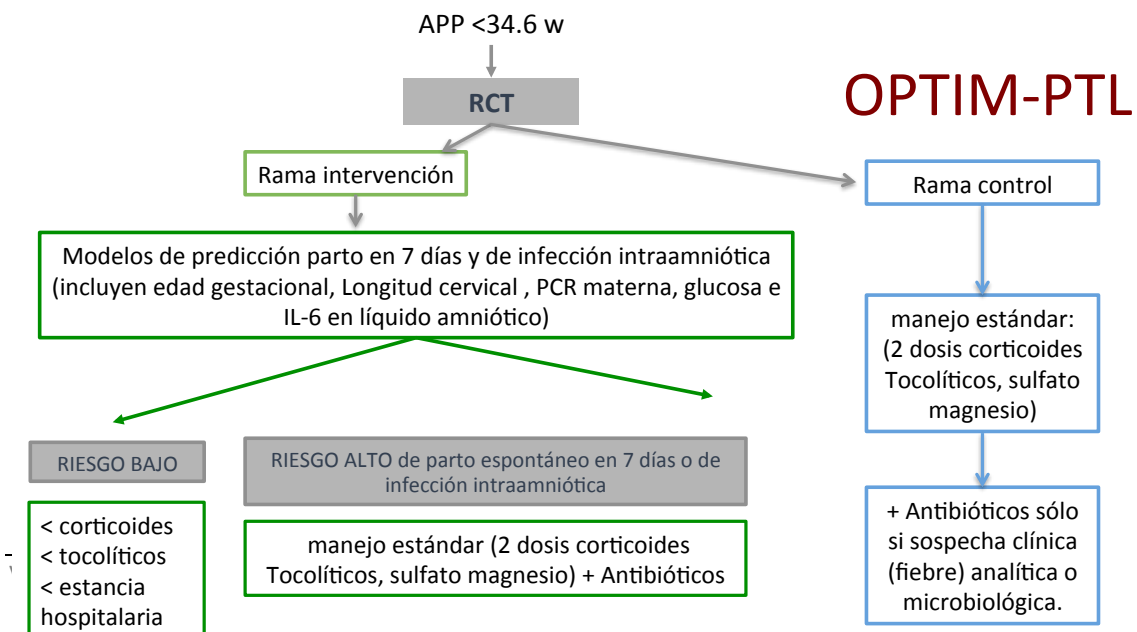
Se considera un **estudio de bajo nivel de intervención** ya que los medicamentos en investigación se utilizan de conformidad con los términos de la autorización de comercialización. Todos los medicamentos utilizados en el estudio forman parte de la práctica habitual en el manejo de amenaza de parto pretérmino. Su uso está respaldado por datos científicos publicados sobre la seguridad y eficacia de dichos medicamentos en investigación.

En ambos grupos se recogerán las variables detalladas como variables de estudio.

En ambas ramas se realizará una visita a los neonatos al 1, 2 y 5 años con el objetivo de evaluar aspectos relacionados con el neurodesarrollo mediante test ASQ-3 (1 año) y Bayley-III (2 y 5 años).

Duración del estudio:

Se estima una duración del estudio de 2 años para los objetivos 1-3 y de 7 años para el objetivo 4.



7 Estadística

7.1 Tamaño de la muestra

Se ha realizado un cálculo de tamaño de muestra que llegue a demostrar una reducción de la dosis de corticoides antenatales en la rama de intervención. La prevalencia de pacientes de bajo riesgo de parto en 7 días y de bajo riesgo de infección intra-amniótica es aproximadamente del 60% (según datos del centro promotor). Así mismo, el porcentaje de gestantes con amenaza de parto pretérmino que reciben una tanda completa de corticoides antenatales (2 dosis) es del 93% en este grupo de bajo riesgo. Para reducir la administración de corticoides antenatales del 90% al 70% en este grupo de bajo riesgo se necesitarían 66 gestantes por rama. Considerando que la prevalencia de este grupo de bajo riesgo puede variar según los centros estimamos que necesitaremos randomizar entre 102-156 pacientes para hallar diferencias significativas en la administración de corticoides antenatales entre los subgrupos de bajo y alto riesgo.

También se ha estimado el tamaño de muestra para reducir la estancia media hospitalaria. La estancia media hospitalaria por amenaza de parto pretérmino en el centro promotor es de media 3.5 días (desviación estándar 1.3). Para reducir la estancia media en 1 día (con una desviación estándar de 2) se necesitarían 70 gestantes por rama. Dado que la prevalencia de estancia media puede variar entre centros se estima que se necesitarían entre 108-156 para observar diferencias significativas de 1 día en la estancia media hospitalaria entre los subgrupos de bajo y alto riesgo.

Así, asumiendo un 20% de pérdidas, se estima que un tamaño de muestra de 170 gestantes por rama es suficiente para poder detectar diferencias en la administración de corticoides antenatales y en la estancia media hospitalaria materna entre los 2 grupos con una probabilidad de error tipo I es del 5%, y una potencia del 80%. Se utilizará el estadístico chi-cuadrado para evaluar la hipótesis nula.

Como limitación previsible, este tamaño de muestra tiene una potencia estadística insuficiente para detectar diferencias en los resultados neonatales ya que las variables que definen mal resultado neonatal tienen una prevalencia baja. A pesar de esta limitación, se espera hallar una tendencia en los resultados o en la variable agrupada infección materna.

7.2 Análisis estadístico

Se creará una base de datos específica para la gestión y procesamiento de la información que se introducirán los datos de las participantes de forma codificada de forma online. Como regla general, las variables cualitativas se describirán como frecuencia absoluta y porcentaje relativo y las variables cuantitativas, como media y mediana para la valoración de la tendencia central, y desviación estándar (DE) y rango intercuartílico para la valoración de la dispersión; en el caso de variables ordinales, se evaluará la descripción de ambas formas.

Análisis univariante: para la comparación de dos variables cualitativas, se utilizará la prueba Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher; cuando las variables sean cuantitativas se utilizará la prueba de la t de Student para muestras independientes o la prueba de la U de Mann-Whitney en el caso que esa no cumpla los criterios de aplicabilidad.

Igualmente se realizará **análisis multivariante** mediante regresión lineal múltiple (variables continuas) o logística (variables categóricas) controlando los posibles factores de confusión. Para los análisis estadísticos se considerará valores de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativos. Los datos se analizarán con el programa SPSS (versión 20.0; IBM o más reciente) y STATA para MAC (versión 15.1 o más reciente Stata Corp LP).

8 Ética y aspectos legales

Debe especificarse que el estudio se realizará en cumplimiento de la Declaración de Helsinki (versión en vigor; actualmente Fortaleza, Brasil, octubre 2013).

Declaración de que el estudio será realizado de acuerdo con el protocolo y con los requisitos legales pertinentes (RD 1090/2015).

Se solicitará el consentimiento informado a los pacientes antes de su inclusión en el estudio.

9 Tratamiento de los Datos y Archivo de los Registros. Confidencialidad de los datos.

La recogida de datos tiene como finalidad evaluar si individualizar el manejo antenatal de la gestante hospitalizada con amenaza de parto pretérmino mediante la utilización de modelos de predicción de parto espontáneo en 7 días y de infección intra-amniótica optimiza el manejo antenatal si empeorar los resultados perinatales y es una estrategia costo-efectiva. Además pretende valorar el impacto neonatal y el efecto a largo plazo en el neurodesarrollo (medido al 1, 2, 5 años de seguimiento)

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará al cumplimiento del Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos, siendo de obligado cumplimiento a partir del 25 de mayo del 2018 y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. La base legal que justifica el tratamiento de los datos es el consentimiento que firma el paciente, conforme a lo establecido en el artículo 9 del Reglamento UE 2016/679.

Los datos recogidos para estos estudios se recogerán identificados únicamente mediante un código, por lo que no se incluirá ningún tipo de información que permita identificar a los participantes. Sólo el médico del estudio y sus colaboradores con

derecho de acceso a los datos fuente (historia clínica), podrán relacionar los datos recogidos en el estudio con la historia clínica del paciente.

La identidad de los participantes no estará al alcance de ninguna otra persona a excepción de una urgencia médica o requerimiento legal.

Podrán tener acceso a la información personal identificada, las autoridades sanitarias, el Comité de Ética de Investigación y personal autorizado por el promotor del estudio, cuando sea necesario para comprobar datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo a la legislación vigente.

Sólo se cederán a terceros y a otros países los datos codificados, que en ningún caso contendrán información que pueda identificar al participante directamente (como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc.). En el supuesto de que se produjera esta cesión, sería para la misma finalidad del estudio descrito y garantizando la confidencialidad.

Si se realizara una transferencia de datos codificados fuera de la UE, ya sea en entidades relacionadas con el centro hospitalario donde participa el paciente, a prestadores de servicios o a investigadores que colaboren con nosotros, los datos de los participantes quedarán protegidos por salvaguardas como contratos u otros mecanismos establecidos por las autoridades de protección de datos.

Como promotores del proyecto nos comprometemos a realizar el tratamiento de los datos de acuerdo al Reglamento UE 2016/679 y, por tanto, a mantener un registro de las actividades de tratamiento que llevemos a cabo y a realizar una valoración de riesgos de los tratamientos que realizamos, para saber qué medidas tendremos que aplicar y cómo hacerlo.

Además de los derechos que ya contemplaba la legislación anterior (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, supresión en el nuevo Reglamento) ahora los participantes también pueden limitar el tratamiento de datos recogidos para el proyecto que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad). Para ejercitar estos derechos deberán dirigirse al investigador principal del estudio o al Delegado de Protección de Datos del Hospital Clínic de Barcelona a través de protecciodades@clinic.cat. Así mismo tienen derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

Los datos no se pueden eliminar aunque un paciente abandone el estudio, para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos.

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, la información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si el paciente hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

10 Gestión de muestras biológicas

No se recogen muestras biológicas en este estudio.

11 Financiación

Se solicitará financiación para la recogida de datos online de los centros participantes así como para la randomización y la creación de una APP que permita calcular el riesgo a partir del modelo de predicción desarrollado (7). También se solicitará financiación para la monitorización del estudio y para el análisis estadístico de los resultados por una fuente externa a los promotores del estudio.

No se contempla solicitar seguro médico en este estudio ya que la randomización no modifica el manejo inicial de la paciente (respecto corticosteroides, tocolisis, sulfato de magnesio) sino que sólo implica individualizar el manejo en función de un análisis objetivo de riesgo (si *bajo riesgo*, minimizar la exposición farmacológica y la estancia hospitalaria y, si *alto riesgo*, práctica clínica habitual más administración precoz de antibióticos). Además, los medicamentos que se administrarán ya están comercializados, se utilizarán en las indicaciones aprobadas y existe literatura que avala su uso.

12 Política de Publicación

Existe el compromiso expreso del promotor a hacer públicos los resultados del estudio tanto si son positivos como si son negativos por la importancia y trascendencia clínica de los resultados. El promotor enviará un resumen de resultados a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no más tarde de un año desde la finalización del ensayo, y para la publicación de resultados se tendrá en cuenta el artículo 42 (publicaciones del RD 1090/2015).

13 Acontecimientos adversos

La supervisión de los aspectos de seguridad se registrará según lo especificado en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, y el Reglamento europeo 536/2014.

Es responsabilidad del investigador detectar y documentar cualquier acontecimiento que cumpla los criterios y definiciones de acontecimiento adverso (AA) o de acontecimiento adverso grave (AAG) según se establece en el presente protocolo. Durante la realización del estudio, se procederá a comprobar la existencia de acontecimientos adversos, sean graves o no, de acuerdo con la definición que de ellos se da en este apartado del protocolo.

a) Información mínima a especificar:

Descripción / definición:

Acontecimiento adverso (AA) es cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Reacción adversa (RA) es toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

Acontecimiento adverso grave (AAG) es cualquier acontecimiento adverso que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita. A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores. Son ejemplos de estos acontecimientos el broncoespasmo alérgico que precise un tratamiento intensivo en un servicio de emergencias o en el domicilio del sujeto, las discrasias hemáticas o las convulsiones que no requieran hospitalización, o el desarrollo de dependencia o abuso del fármaco.

Debe recurrirse al criterio médico y científico para decidir si deben comunicarse como AAG otras situaciones que no han dado lugar a los desenlaces enumerados en las definiciones anteriores.

Se entiende por amenaza de vida la situación en que, en opinión del médico, de no haber mediado una intervención terapéutica oportuna, se hubiera producido el fallecimiento del paciente.

La hospitalización o la prolongación de una hospitalización constituye un criterio para considerar que un AA es grave. Únicamente se debe considerar como hospitalización el ingreso en el que el paciente pernocta en el hospital.

No cumplirán los criterios de AAG las siguientes situaciones:

- en caso de que la hospitalización o la prolongación de la misma sea necesaria para realizar un procedimiento requerido por el protocolo (por ejemplo si se realizarán visitas diurnas o nocturnas para biopsias o cirugías requeridas por el protocolo).
- en caso de que la hospitalización o la prolongación de la misma forme parte del procedimiento de rutina del centro.
- en caso de hospitalización programada por un proceso preexistente que no haya empeorado.

Las alteraciones de laboratorio de Grado IV serán consideradas AAG.

Reacció adversa grave inesperada (RAGI) es aquella reacció adversa cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

b) Criterios de imputabilidad

Se establecerá, basándose en un juicio clínico, la relación de causalidad entre el producto en investigación y la aparición del AA/AAG. Para ello, se considerarán y estudiarán otras causas, como la historia natural de las enfermedades subyacentes, el tratamiento concomitante, otros factores de riesgo y la relación temporal del acontecimiento con el producto en investigación. Además, se consultará la ficha técnica de los productos.

A fin de analizar la posible relación causa-efecto, se considerará la relación temporal entre la administración del fármaco y el AA, posibles causas alternativas, la evolución (remisión completa, recuperación parcial, fallecimiento, secuelas, persistencia), persistencia o no tras la suspensión de la administración, reaparición con la re-administración del producto, o el conocimiento previo de dicho evento coincidiendo con el patrón de respuesta conocido o esperado del fármaco en estudio.

La relación de causalidad de un AA con la medicación en estudio se establecerá de acuerdo con las siguientes definiciones:

Relación improbable: el acontecimiento adverso no se produce después de una secuencia cronológica plausible relacionada con la administración del producto en estudio y/o es razonablemente explicable por otros factores, tales como el estado clínico del paciente u otras intervenciones terapéuticas, tóxicas o ambientales concomitantes. Además no coincide con el patrón de respuesta conocido o esperado del fármaco.

Relación posible: el acontecimiento adverso se produce después de una secuencia cronológica plausible relacionada con la administración del producto en estudio, pero puede explicarse también por el estado clínico del paciente u otras intervenciones terapéuticas, tóxicas o ambientales concomitantes. Además coincide con el patrón de respuesta conocido o esperado del fármaco.

Relación probable: el acontecimiento adverso se produce después de una secuencia cronológica plausible relacionada con la administración del producto en estudio, no puede explicarse razonablemente por el estado clínico del paciente u otras intervenciones terapéuticas, tóxicas o ambientales concomitantes, y después de la retirada o disminución de la dosis del fármaco sospechoso el acontecimiento sigue una secuencia clínica lógica. Además coincide con el patrón de respuesta conocido o esperado del fármaco.

Relación muy probable: el acontecimiento adverso se produce después de una secuencia cronológica plausible relacionada con la administración del producto en

estudio, no puede explicarse razonablemente por el estado clínico del paciente u otras intervenciones terapéuticas, tóxicas o ambientales concomitantes, después de la retirada o disminución de la dosis del fármaco sospechoso el acontecimiento sigue una secuencia clínica lógica, y es necesarios que tras la re-administración del fármaco sospechoso reaparezca el acontecimiento adverso. Además coincide con el patrón de respuesta conocido o esperado del fármaco.

No relación: acontecimiento adverso claramente debido a causas ajenas a la medicación en estudio, y no se cumplen los criterios de otra relación de causalidad.

Relación no valorable: cualquier notificación que sugiere un efecto adverso, que no puede ser juzgada porque la información es insuficiente o contradictoria, y que no puede ser complementada o verificada.

c) Detección y registro

Método de detección:

Los AA se recogerán en cada visita a partir de la cuidadosa observación clínica del paciente, análisis de laboratorio, comunicación espontánea del paciente y también mediante un interrogatorio abierto por parte del investigador.

Registro de acontecimientos adversos:

Todos los AA y los AAG deben ser recogidos en la historia clínica y en el cuaderno de recogida de datos (CRD). En cada visita deben registrarse en el Formulario de Acontecimientos Adversos específico del todos los AA que el paciente ha presentado desde la visita anterior.

De cada acontecimiento se recogerá su descripción, intensidad, duración, relación causal con el fármaco, necesidad de tratamiento (en su caso) o las medidas tomadas, posibles causas alternativas, factores predisponentes y resultado del mismo. Si se trata de un AA preexistente que ha empeorado en cuanto a intensidad o frecuencia habrá que indicar el sentido del cambio.

La intensidad de un AA se clasificará de acuerdo con la escala de toxicidad de la OMS (recomendaciones para la clasificación de los efectos tóxicos agudos y subagudos). Los AA no listados en la tabla se clasificarán de acuerdo con la siguiente escala:

- **Leve:** acontecimientos adversos banales, de poca importancia y corta duración, que no afectan sustancialmente la vida del paciente.
- **Moderado:** acontecimientos adversos que causan la suficiente incomodidad para interferir con la vida normal del paciente.
- **Intenso:** acontecimientos adversos que suponen una incapacidad para trabajar o realizar la actividad habitual del paciente.

d) Procedimientos para la notificación inmediata de los acontecimientos adversos graves o inesperados:

1. Notificación inmediata de acontecimientos adversos graves por parte del investigador

El investigador principal comunicará inmediatamente al Centro Coordinador todos los acontecimientos adversos graves independientemente de su grado de causalidad con el fármaco en estudio.

El plazo de notificación de AAG será de 24h a partir del momento en que el investigador haya tenido conocimiento del mismo para aquellos acontecimientos que hayan causado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida. Para el resto de AAG el plazo de notificación será de 48h para que así el promotor pueda cumplir con sus obligaciones en materia de regulación.

La comunicación inicial de los AAG debe ser escrita y utilizando el Formulario de Notificación de Acontecimientos Adversos Graves específico del CRD. El formulario debe enviarse vía fax.

En caso de AAG el investigador debe facilitar al Centro Coordinador toda la documentación relativa al acontecimiento (pruebas adicionales de laboratorio, informes de alta, etc.).

El investigador debe realizar también un seguimiento del AAG y notificar de la misma manera la información relacionada con el acontecimiento hasta que este haya remitido, vuelto a su situación basal o, en caso de afectación permanente, hasta que el proceso se estabilice.

En caso de fallecimiento, el investigador debe proporcionar al promotor y/o Centro Coordinador y al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIm) implicado toda la información complementaria que le soliciten.

2. Notificación inmediata de acontecimientos adversos graves por parte del promotor

El promotor del estudio notificará aquellos **acontecimientos que sean graves e inesperados que puedan estar relacionados con los tratamientos en investigación** (es decir, aquellas reacciones adversas graves e inesperadas, RAGI) a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, a los órganos competentes de las comunidades autónomas implicados (aquellas comunidades en cuyo territorio se esté realizando el ensayo) y a los CEIm implicados (CEIm del centro en el que ha aparecido la RAGI).

Se debe tener en cuenta que el investigador comunicará al promotor los AAG en un plazo no superior a 24 horas y éste notificará a las autoridades sanitarias competentes aquellas sospechas de RAGI que ocurran con los medicamentos en investigación a la base de datos de EudraVigilance y de acuerdo a los plazos establecidos en el RD 1090/2015.

Para la clasificación de si la reacción adversa es esperada o no, se debe tener en cuenta el apartado 4.8 de la ficha técnica que se seleccione para los medicamentos en investigación. Todas aquellas reacciones adversas que no estén listadas en este apartado se considerarán inesperadas.

El plazo máximo de notificación será de 15 días naturales a partir del momento en que el promotor haya tenido conocimiento de la sospecha de RA. Aquellas RAGI que hayan causado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, tendrán un plazo máximo de notificación de 7 días naturales a partir del momento en que el promotor haya tenido conocimiento del mismo. Dicha información se completará, cuando sea posible, durante los 8 días siguientes.

La información sobre acontecimientos adversos que no sean graves o inesperados y aquellos que se consideren no relacionados con los tratamientos en estudio se recogerá de forma tabulada al final del ensayo clínico o coincidiendo con los análisis intermedios cuando éstos estuvieran previstos.

El promotor mantendrá unos registros detallados de todos los AA que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios cuando ésta así lo solicite.