

Traducción y comentarios sobre el artículo "Resultados del desarrollo y comportamiento neonatal tras finalización inmediata de la gestación vs manejo expectante en trastornos hipertensivos leves del embarazo: resultados a los dos años del ensayo clínico HYPITAT-II."

Nombre revisor: Olga de Felipe Jiménez. Hospital Universitario Infanta Elena

1. - Artículo Original:

Neonatal developmental and behavioral outcomes of immediate delivery versus expectant monitoring in mild hypertensive disorders of pregnancy: 2-year outcomes of the HYPITAT-II trial. Zwertbroek EF, Franssen MTM, Broekhuijsen K, Langenveld J, Bremer H, Ganzevoort W, van Loon AJ, van Pampus MG, Rijnders RJP, Sikkema MJ, Scherjon SA, Woiski MD, Mol BWJ, van Baar AL, Groen H; HYPITAT-II Study Group. Am J Obstet Gynecol. 2019 Aug;221(2):154.e1-154.e11.
PMID: 3863322

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

Los trastornos hipertensivos del embarazo se presentan hasta en un 10% de todos los embarazos a nivel mundial, lo que resulta en una considerable morbilidad materna y mortalidad o morbilidad neonatal. El único tratamiento definitivo para un trastorno hipertensivo de la gestación es el parto. En mujeres con un trastorno hipertensivo a término, el parto inmediato reduce el riesgo de resultados maternos adversos o la progresión a enfermedad grave sin afectar los resultados neonatales. Por lo tanto, la finalización de la gestación inmediata es la estrategia preferida a término.

En las mujeres con trastorno hipertensivo diagnosticado antes del término, los beneficios del parto para la madre deben sopesarse frente a las consecuencias adversas del parto prematuro iatrogénico para el recién nacido, incluido el síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDR), la hipoglucemia y la hiperbilirrubinemia.

El parto prematuro, asociado o no a la presencia de morbilidad neonatal a corto plazo, se asocia con problemas de desarrollo neurológico a largo plazo del neonato. El parto prematuro es un resultado frecuente en los casos de trastorno hipertensivo y, en consecuencia, el trastorno hipertensivo en sí mismo puede contribuir a un deterioro del neurodesarrollo, así como a través de acciones iatrogénicas. Esto ha sido demostrado para la preeclampsia severa de inicio temprano.

En los trastornos hipertensivos de las gestaciones prematuras tardías se desconocen los efectos a largo plazo en el neonato tanto en los casos en los que se produjo la finalización inmediata vs diferida de la gestación.

El objetivo del estudio es comparar el desarrollo neurológico y de comportamiento infantil a los 2 años de los neonatos estudiados en el ensayo clínico controlado y randomizado de hipertensión y preeclampsia a corto plazo (HYPITAT-II), que comparó el parto inmediato versus actitud expectante en trastornos hipertensivos prematuros tardíos del embarazo.

2.2 Metodología

Estudiaron niños nacidos en el ensayo HYPITAT-II (un estudio aleatorizado controlado entre los años 2009 a 2013), un estudio en el que las mujeres (n = 704) con trastornos hipertensivos del embarazo entre las semanas 34 y 37 de gestación fueron aleatorizadas para el parto inmediato o el control expectante hasta las 37 semanas de gestación (cuando el parto fue obligatorio por protocolo).

Se pidió a las mujeres participantes que completaran dos cuestionarios validados cuando sus niños tuvieran 2 años de edad: el “cuestionario de edades y etapas”, un instrumento de detección para detectar retrasos en el desarrollo de los niños y la “lista de verificación de comportamiento infantil” para problemas de conducta.

El “cuestionario de edades y etapas” (ASQ) tiene diferentes versiones en función de la edad, la versión de 24 meses se ha validado previamente para identificar el retraso en el desarrollo en los recién nacidos prematuros. Este cuestionario completado por los padres cubre 5 dominios del desarrollo: comunicación, motricidad gruesa, motricidad fina, resolución de problemas y comportamiento social personal. Hay 6 preguntas por dominio con un puntaje de 0, 5 o 10 puntos, que reflejan respectivamente si el niño aún no es capaz, a veces es capaz o es totalmente capaz de realizar el comportamiento descrito. Por dominio, se puede lograr una puntuación máxima de 60. Una puntuación 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de la población de referencia en 1 dominio, o una puntuación 1 DE por debajo de la media en 2 o más dominios, se define como anormal. Una puntuación anormal indica un posible retraso en el desarrollo y la necesidad de una evaluación adicional.

La “lista de verificación o checklist de comportamiento infantil” (CBCL) evalúa los problemas conductuales y emocionales al año y medio hasta los 5 años de edad. El CBCL contiene 100 preguntas que analizan problemas de conducta, lo que permite el cálculo ajustado a la edad de una escala de puntuación global, siete escalas de síndromes específicos (emocionalmente reactivo, ansioso / deprimido, quejas somáticas, retraimiento, problemas de sueño, problemas de atención y comportamiento agresivo) y 2 escalas más amplias (comportamiento de internalización y externalización). Los Tscores estandarizados se calculan para cada problema de comportamiento.

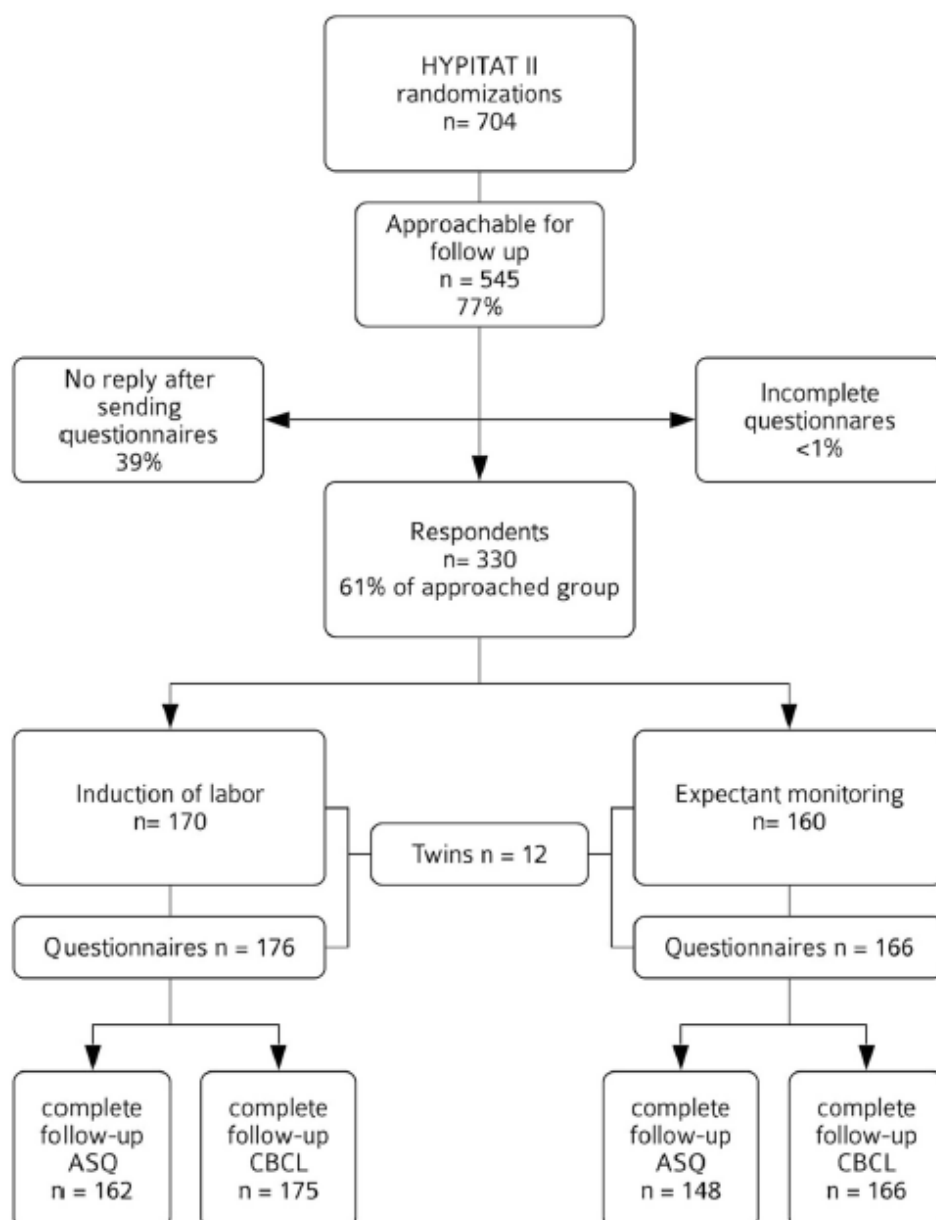
Para las escalas de síndrome específico, una puntuación por encima del percentil 93 (T 65) se define como una puntuación límite, mientras que para las escalas más amplias, el punto de corte límite es una puntuación T por encima del percentil 83 (T 60). Una puntuación por encima del límite indica un riesgo significativo de problemas de comportamiento.

Estudio estadístico

Las características iniciales y los resultados del estudio original se compararon entre los encuestados y los no encuestados, así como entre los 2 grupos de asignación al azar. Las variables continuas se expresaron como media y DE o como medianas y rangos intercuartílicos (RIC), según correspondía. La T de Student o la U de ManneWhitney, respectivamente, se utilizaron para comparar los grupos.

Las variables dicotómicas se expresaron en números absolutos y porcentajes y se compararon mediante la prueba de Chi-Cuadrado (c2) o la prueba exacta de Fisher.

El resultado primario, ASQ o CBCL, se comparó entre los grupos de aleatorización mediante la prueba de χ^2 . Los resultados secundarios, las puntuaciones de dominio anormal o síndrome, se compararon de la misma manera. Además, se realizó una regresión logística univariable para evaluar los predictores de resultados deficientes del desarrollo o del comportamiento del neurodesarrollo independientemente de la estrategia de manejo. Los predictores con un valor de $P < .05$ se seleccionaron para el análisis de regresión logística multivariable para evaluar la independencia de sus efectos sobre los resultados anormales de ASQ y CBCL. Se realizó un análisis multinivel para determinar el impacto de la inclusión de gemelos en el análisis.



ASQ, Ages and Stages Questionnaire; CBCL, Child Behavior Checklist; HYPITAT-II, Hypertension and Preeclampsia Intervention Trial At near Term.

Zwertbroek et al. Developmental and behavioral outcome after late preterm hypertensive disorder. *Am J Obstet Gynecol* 2019.

Figura 1. Diagrama de flujo de sujetos incluidos en el estudio.

2.3 Resultados:

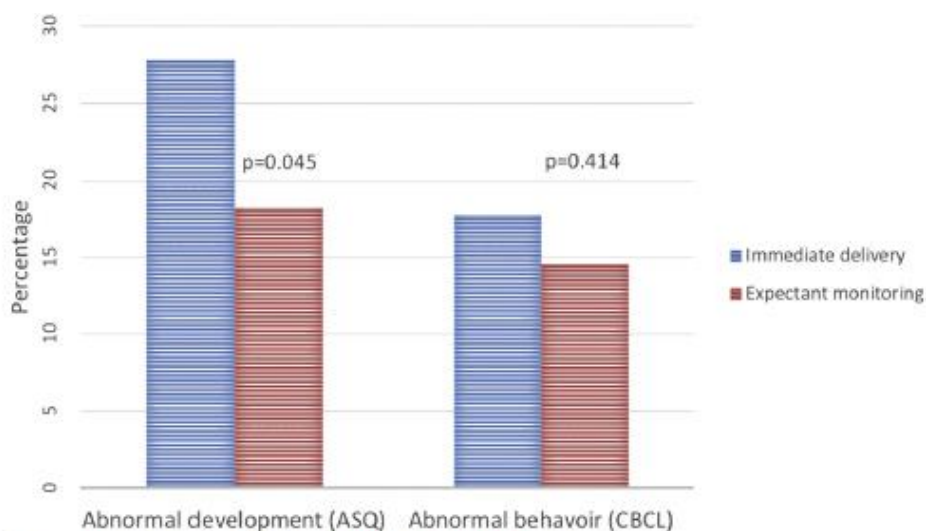
De las 704 mujeres aleatorizadas del ensayo HYPITAT-II (77%) 545 aceptaron participar en el estudio, finalmente 330 de las 545 (61%) completaron los cuestionarios.

En el grupo de parto inmediato, 45 de 162 neonatos (28%) tenían una puntuación anormal del Cuestionario de edades y etapas en comparación con

27 de 148 (18%) en el grupo de seguimiento expectante (RR, 9.6%; IC del 95%, 0.3-18.0 %); P = 0.045.

En los embarazos finalizados antes de la semana 36 de gestación (n = 94), el 27% (n = 25) tuvo una puntuación anormal en el cuestionario de edades y etapas en comparación con el 22% (n = 47) de las gestación que finalizaron después de la semana 36 de gestación (odds ratio, 0,77; intervalo de confianza, 0,44-1,34).

En la "lista de verificación del comportamiento infantil" se encontró un resultado anormal en 31 de 175 (18%) en el grupo de parto versus 24 de 166 (15%) en el grupo de control expectante (RR, 3.2%; IC del 95%, 4.6% -11.0%). Después de la corrección por la educación materna, la estrategia de manejo siguió siendo un predictor independiente de puntuación anormal del Cuestionario de Edades y Etapas (odds ratio, 0.48; intervalo de confianza, 0.24 a 0.96, P = .03). En los análisis multivariable, el bajo peso al nacimiento, la baja educación materna y la política de parto inmediato se asociaron significativamente con una puntuación anormal del cuestionario de edades y etapas.



Data were compared with χ^2 test. n, Number of neonates with completed questionnaire.

Zwertbroek et al. Developmental and behavioral outcome after late preterm hypertensive disorder. Am J Obstet Gynecol 2019.

Figura 2. Numero de niños con puntuación anormal en los cuestionarios ASQ y CBCL

3.- Comentarios:

En este estudio, encontramos que el parto prematuro en mujeres con trastornos hipertensivos prematuros tardíos se asocia a resultados de desarrollo neurológico más pobres en sus hijos a los 2 años de edad. Este hallazgo indica un mayor riesgo de retraso en el desarrollo después del parto inmediato en comparación con el control expectante.

Este estudio de seguimiento refuerza la conclusión del estudio original HYPITAT-II de que, hasta que la situación clínica se deteriore, el control expectante sigue siendo la estrategia de manejo más apropiada en base a los resultados neonatales a corto y largo plazo en mujeres con trastornos hipertensivos en gestaciones prematuras. Después de ajustar el peso al nacer y el nivel de educación materna, el protocolo de actuación siguió siendo un predictor significativo del resultado del desarrollo neurológico del niño e influyó directamente en la edad gestacional al momento del parto, lo que en conjunto afecta el desarrollo.

No se encontraron diferencias en los problemas de comportamiento entre ambas estrategias de actuación.

Las limitaciones del estudio referidas por los autores son: (i) no se pudieron realizar exámenes físicos de los niños debido a limitaciones económicas, (ii) fue difícil contactar con los participantes del estudio original por razones logísticas, (iii) la tasa de seguimiento puede haber influido en los resultados, porque no se mantuvo la aleatorización original, sin embargo, la tasa de respuesta a este estudio de seguimiento fue relativamente buena, proporcionando suficiente potencia para demostrar estas diferencias importantes en el desarrollo de estos niños.

Se necesitan programas de seguimiento más elaborados y de mayor tiempo de duración para investigar la gravedad del retraso, así como la persistencia del mismo y las diferencias grupales en el resultado del desarrollo neurológico a los 2 años de edad y posteriormente a lo largo de la vida.

En segundo lugar, el seguimiento de estos niños nacidos prematuros tardíos en riesgo de presentar un deterioro en su neurodesarrollo es necesario para permitir una intervención temprana en la infancia.

Las consecuencias a largo plazo de las puntuaciones anormales del ASQ a los 2 años de edad en los niños nacidos de una gestación complicada con un estado hipertensivo son desconocidas. Sin embargo, el 18% de los niños con resultados anormales del cuestionario recibieron un diagnóstico de retraso en el desarrollo que requirió tratamiento y posterior evaluación.

La evaluación escolar y las evaluaciones neuropsicológicas y socioemocionales más detalladas más adelante en la vida son importantes para investigar la persistencia de estos problemas o la aparición de otras dificultades de desarrollo en esta población. Teniendo en cuenta que se necesitan más estudios de seguimiento longitudinales para investigar problemas de desarrollo, se ha planificado un estudio de seguimiento de 5 años de la cohorte actual y la recopilación de datos ya ha comenzado.