

## Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial

Nombre revisor: Esther Pérez Carbajo. Hospital Universitario Infanta Elena

### ARTÍCULO ORIGINAL

Norman JE. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2016 May 21;387(10033):2106-16.

PMID: 26921136

### RESUMEN DEL ARTÍCULO

#### Introducción

La administración de progesterona ha demostrado reducir el riesgo de parto pretérmino y morbilidad neonatal en mujeres con alto riesgo, pero no hay certeza de los efectos secundarios de la progesterona en la infancia.

#### Método

Realizaron un estudio randomizado, doble ciego, placebo vs progesterona vaginal (200 mg diario desde la semana 22-24 hasta la semana 34) para evaluar resultados gestacionales y hasta los dos años, en mujeres en riesgo de parto pretérmino (antecedentes de parto prematuro  $\leq 34+0$  semanas, cervicometría  $\leq 25$  mm, test de fibronectina fetal

positivo combinado con otros factores de riesgo para parto prematuro (antecedentes de parto prematuro, pérdida fetal en segundo trimestre, rotura prematura membranas pretérmino o antecedentes de tratamientos sobre cérvix uterino por resultados anormales en la citología). El objetivo del estudio era determinar como la administración profiláctica con progesterona vaginal para reducir el parto pretérmino, afecta los resultados durante el periodo neonatal y en la infancia. Los resultados primarios a estudio fueron la muerte fetal o parto antes de las 34 semanas (obstétricos), la combinación de muerte, daño cerebral o displasia broncopulmonar (neonatal) y un score cognitivo standarizado a los dos años de edad (infancia). La randomización se hizo a través de un portal web, en el participantes, investigadores participaban en todo el proceso. El análisis fue con intención de tratar. Se registro el estudio en el ISRCTN.

#### Resultados

Entre febrero de 2009 y abril de 2013, se randomizaron 1228 pacientes, asignándolas de forma aleatoria al grupo placebo (n=610) y al grupo de progesterona (n=618). En el grupo placebo, se recolectaron los datos de 597, 587 y 439 pacientes para el análisis de resultados obstétricos, neonatales e infantiles respectivamente. En el grupo de progesterona, los resultados obstétricos, neonatales e infantiles obtenidos fueron 600, 589 y 430 respectivamente. Tras el análisis de los múltiples resultados, la progesterona no demostró ningún efecto de manera significativa sobre los objetivos obstétricos primarios estudiados (OR 0.86, 95% CI 0,61-1,22), los resultados neonatales

(OR 0,62, 95% CI 0,38-1,03) y los resultados durante la infancia (scores cognitivos en grupo progesteron vs grupo placebo 97·3 [SD 17·9] vs 97·7 [17·5]; diferencia de las medias -0·48, 95% CI -2·77 to 1·81). Efectos adversos en la madre y niño ocurrieron en 70 (11%) de las 610 pacientes del grupo placebo y en 59 (10%) de las 616 pacientes en el grupo progesterona.

### Conclusión

La progesterona vaginal no se asoció con una reducción del riesgo de parto pretérmino o resultados perinatales adversos, y no demostró ni beneficio a largo plazo ni efectos secundarios negativo en niños hasta los dos años de edad.

### CONCLUSIONES

Múltiples estudios han demostrado que la administración de progesterona vaginal reduce el riesgo de parto pretérmino y la morbilidad neonatal en mujeres con alto riesgo de parto prematuro, sin embargo se desconoce el efecto de la administración de este fármaco en el niño. Las pacientes consideradas como alto riesgo de parto prematuro debían de cumplir alguno de los siguientes criterios:

1. Test fibronectina fetal positivo y factores de riesgo parto pretérmino (antecedentes de parto pretérmino, RPM pretérmino, perdida fetal segundo trimestre)
2. Antecedentes de parto prematuro (test fibronectina negativo)
3. Cervicometría  $\leq$  25 mm (test fibronectina negativo)

Los hallazgos del estudio OPPTIMUM son diferentes a todos los publicados en la literatura previamente (da Fonseca 2003, Fonseca 2007, Hassan SS, 2011). El estudio OPPTIMUM son, según los autores, el mayor estudio realizado para comparar los efectos obstétricos, neonatales e infantiles en mujeres con gestación única y alto riesgo de parto prematuro y es el primer estudio que valora los efectos de la progesterona durante los dos primeros años de vida.

Aunque los resultados apuntan en dirección a un efecto beneficioso, la administración de progesterona no modificó de forma significativa el riesgo muerte o parto antes de las 34 semanas ni de malos resultados neonatales.

	Placebo group	Progesterone group	Unadjusted odds ratio (95% CI) or difference in means (95% CI)
Fetal death or delivery <34 weeks of gestation	108/597 (18%)	96/600 (16%)	0·86 (0·64 to 1·17)
Neonatal morbidity or death	60/587 (10%)	39/589 (7%)	0·62 (0·41 to 0·94)
Cognitive composite score at 2 years†‡	97·7 (17·5)	97·3 (17·9)	-0·48 (-2·77 to 1·81)§
Components of the obstetric outcome			
Fetal death	7/597 (1%)	8/600 (1%)	1·14 (0·41 to 3·17)
Liveborn delivery before 34 weeks	101/590 (17%)	88/592 (15%)	0·85 (0·62 to 1·15)
Components of the neonatal outcome			
Neonatal death	6/597 (1%)	1/600 (<1%)	0·17 (0·06 to 0·49)
Bronchopulmonary dysplasia	18/574 (3%)	17/580 (3%)	0·94 (0·49 to 1·78)
Brain injury on ultrasound scan**	34/574 (6%)	18/584 (3%)	0·50 (0·31 to 0·84)

De la misma forma, no se evidenció diferencias significativas en los resultados durante los dos primeros años de vida (score cognitivo).

Si que se observó que la proporción de recién nacidos con lesiones cerebrales visibles por ecografía fue menor en el grupo de progesterona ((18 [3%] of 584 vs 34 [6%] of 574; OR 0·50, 95% CI 0·31-0·84). También se objetivó en el grupo de la

progesterona, una reducción del daño cerebral en aquellos pacientes en los que se realizó un scanner cerebral ((n=776; OR 0.54, 95% CI 0.32–0.88). La muerte neonatal fue también menor en el grupo de progesterona pero no fue significativo por bajo número de casos. Esto parece justificarse por el supuesto efecto neuroprotector de la progesterona, que reduce la producción de citoquinas inflamatorias, reduce la activación de células de la microglía y disminuye la apoptosis. Estos resultados han sido obtenidos de estudios en adultos y está discutido por la existencia de otros estudios que no ven tal relación.

Los resultados del estudio OPPTIMUM sugieren que la eficacia de la progesterona para mejorar los parámetros estudiados es débil o inexistente. Dada la heterogeneidad del síndrome del parto prematuro, no pueden excluir el beneficio en determinados grupos específicos de mujeres con riesgo. Sin embargo, los subgrupos de mujeres que se pueden beneficiar de su efecto beneficioso no parecen fáciles de identificar por las estrategias actuales de selección de pacientes, incluyendo la longitud cervical y el test de fibronectina fetal. **Con estos resultados, los autores no apoyan la premisa de que la progesterona vaginal es efectiva en mujeres con cérvix acortado.**

Los autores proponen que estos resultados deben promover una revisión más exhaustiva sobre el uso de la progesterona en la prevención del parto prematuro, y tratar de identificar a aquellas mujeres que específicamente se van a beneficiar de sus efectos así como aumentar los esfuerzos en buscar estrategias alternativas para prevenir la prematuridad en mujeres con alto riesgo.