

ACTUALIZACION

USO DE CORTICOIDES ANTENATALES EN PREMATUROS TARDÍOS: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Catalina Alcalde Cornejo¹ Antonia Bayo Burgos¹, Ignacio Lillo Cabrera^{1,2}, Scarlett Brethauer Meier³

¹ Interno de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

² Núcleo Milenio para Mejorar la Salud Mental de Adolescentes y Jóvenes (Imhay), Santiago, Chile.

³ Neonatóloga, Hospital San José, Instructor Adjunto Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Resumen

Introducción: Numerosas guías clínicas apoyan el uso de corticoides antenatales en embarazos menores de 34 semanas con riesgo de parto prematuro, ya que se asocian a menor morbilidad en este grupo al acelerar la maduración pulmonar y disminuir la incidencia de síndrome de distrés respiratorio. Sin embargo, existe menor evidencia del riesgo versus beneficio de esta medida en partos prematuros tardíos. El **objetivo** de este trabajo es realizar una revisión de la literatura actual con respecto al uso de corticoides antenatales en embarazos con riesgo de parto prematuro entre las 34 y 36+6 semanas. **Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura relevante en PubMed, tanto en inglés como en español, desde 1997. **Resultados:** Se presentan estudios que demuestran beneficios a corto plazo relacionados con una disminución de la morbilidad respiratoria en los recién nacidos prematuros tardíos que recibieron corticoides antenatales. Pese a esto, es preocupante la mayor incidencia de hipoglicemia neonatal. Por otro lado, se presentan estudios que describen efectos neurocognitivos negativos a largo plazo en el mismo grupo poblacional. Finalmente, se describen las recomendaciones actuales de diversas guías clínicas en cuanto al uso de corticoides antenatales en este grupo. **Conclusión:** Actualmente, el uso de corticoides antenatales en prematuros tardíos no es una recomendación estándar para toda la población. Existen estudios recientes que muestran beneficios a corto plazo de su uso en este grupo de pacientes, sin embargo, persisten dudas sobre el riesgo de hipoglicemia neonatal y posibles efectos adversos a largo plazo en la esfera neuropsiquiátrica.

Palabras clave: Corticoides antenatales, prematuros tardíos, hipoglicemia neonatal.

Abstract

Introduction: Numerous clinical guidelines support the use of antenatal corticosteroids in pregnancies under 34 weeks at risk of premature delivery, since they are associated with lower morbidity and mortality in this group by accelerating lung maturation and reducing the incidence of respiratory distress syndrome. However, there is less evidence of the benefit of antenatal corticosteroids in late preterm deliveries. The **objective** of this work is to review the current literature regarding the use of antenatal corticosteroids in pregnancies at risk of preterm birth between 34 and 36+6 weeks. **Methods:** A review of the relevant literature was conducted in PubMed, both in English and Spanish, since 1997. **Results:** We present studies that demonstrate short-term benefits related to respiratory morbidity in late preterm infants who received antenatal corticosteroids. Nevertheless, some studies show an increased incidence of neonatal hypoglycemia. On the other hand, some studies show long-term negative neurocognitive effects in the same population group. Finally, the current recommendations of various clinical guidelines regarding the use of antenatal corticosteroids in this group are described. **Conclusions:** Currently, the use of antenatal corticosteroids in late preterm infants is not a standard recommendation for the entire population. There are recent studies that show short-term benefits of its use in this group of patients, however, doubts remain about the risk of neonatal hypoglycemia and possible long-term adverse effects in the neuropsychiatric sphere.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define parto prematuro como el nacimiento que ocurre antes de la semana 37 de gestación. A su vez, estos partos pueden subclasificarse en prematuros tempranos y tardíos. Los tardíos son aquellos que nacen entre la semana 34 y 36+6 de gestación (1).

A nivel mundial se estima que un 9,6% de los partos son prematuros, siendo aproximadamente un 70% de estos, prematuros tardíos (2,3). En Chile, se ha observado un aumento de los partos prematuros, desde un 6,2% en 1991 a 8,6% en 2017, fenómeno explicado principalmente por los cambios demográficos del país y el aumento de la edad materna (4,5). A su vez, según el anuario de estadísticas vitales del 2017, del total de partos prematuros, sólo un 15,9% son extremos.

El uso de corticoides antenatales en embarazos con riesgo de parto prematuro, se ha convertido en uno de los mayores avances en perinatología en los últimos años, ya que ha demostrado claramente disminuir el riesgo de morbilidad en los recién nacidos (RN) prematuros al acelerar la maduración pulmonar y reducir la incidencia de síndrome de distrés respiratorio (SDR) (6,7), debido a que inducen la maduración de los neumocitos tipo II, estimulan la síntesis y liberación de surfactante e induce la expresión génica de canales de sodio epiteliales en la vía aérea (8).

Por otro lado, aumentan la actividad antioxidante y reducen la producción de citoquinas proinflamatorias, lo que también contribuiría a promover la madurez pulmonar (9). Es por lo anterior, que numerosas guías clínicas apoyan su uso, constituyendo actualmente una práctica ampliamente utilizada en el caso de embarazos menores de 34 semanas con riesgo de parto prematuro en los próximos 7 días (1,10). Sin embargo, su uso no está exento de riesgos, siendo el principal el aumento de la hipoglicemia neonatal (11, 12, 13)

La relación del riesgo versus el beneficio del uso de corticoides en prematuros tardíos está menos dilucidada. En este grupo, la morbilidad respiratoria asociada al parto prematuro es usualmente menos severa, pero igualmente están expuestos a la posibilidad de presentar esta patología. Por otro lado, el uso de corticoides se asocia a riesgos al igual que en

los demás pacientes. (11). Por esta razón, el objetivo de nuestra revisión es realizar una revisión de la literatura actual con respecto al uso de corticoides en estos pacientes.

Riesgos asociados a prematuros tardíos vs. de término

Un estudio prospectivo del 2009 realizado en el hospital de la universidad de Aga Khan de Pakistán, incluyó 652 recién nacidos (326 prematuros tardíos y 326 de término) a los que se siguió por un año. Dicho estudio comparó la aparición de complicaciones neonatales entre ambos grupos, concluyendo que el síndrome de distrés respiratorio fue 55 veces más frecuente en el grupo de los prematuros, el retraso en el crecimiento 6,2 veces mayor, la hiperbilirrubinemia con necesidad de fototerapia 3,4 veces mayor y sepsis 16,3 veces mayor (14). Otro estudio retrospectivo que se llevó a cabo en el centro médico Chang Gung, Taiwán, abarcó todos los nacidos vivos (7998) en un periodo de 2 años desde 2008 a 2009, de los cuales 6507 fueron de término y 914 prematuros tardíos (11,4%). Se observó que, comparado con los RN de término, los prematuros tardíos presentaron más frecuentemente complicaciones neonatales como síndrome de distrés respiratorio (2,6% vs 0,02%), distrés respiratorio de otra etiología (16% vs 2%), hiperbilirrubinemia con necesidad de fototerapia (14% vs 3%), además de una tasa de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales significativamente mayor (15).

Por otro lado, los RN prematuros tienen mayor riesgo de hipoglicemia en comparación a los RN de término, observándose este aumento del riesgo también en los prematuros tardíos (11). El estudio *The sugar babies* mostró un 54% de hipoglicemia en prematuros tardíos, definida como una concentración de glucosa en sangre <47 mg/dL (12). Estos resultados siguen la línea del estudio prospectivo LAMBS, que mostró un aumento en la incidencia de hipoglicemia severa (definida como concentración de glucosa en sangre < 40 mg/dL) en prematuros tardíos en comparación con RN de término (5.7% vs 0.9% respectivamente) (13).

En relación con lo anterior, la evidencia apunta hacia la asociación entre hipoglicemia neonatal y el deterioro del neurodesarrollo a largo plazo, que estaría posiblemente explicado por la neuroglucopenia en una etapa donde la

actividad metabólica cerebral es particularmente elevada (11), sin embargo, esta asociación sería más evidente cuando las hipoglicemias son sintomáticas.

Beneficios y posibles riesgos del uso de corticoides antenatales en prematuros tardíos

Efectos a corto plazo

El uso de corticoides antenatales ha demostrado efectos benéficos en el corto plazo, con menores tasas de síndrome de distrés respiratorio, asociado a reducción en el uso de CPAP e ingreso a unidades de cuidados intensivos. Consecuentemente, esto produciría una reducción en la admisión hospitalaria, disminuyendo la separación del binomio madre e hijo, mejorando así el apego y la lactancia. Por otro lado, hay que considerar que la reducción de días de hospitalización tiene un impacto favorable en los costos de salud (8).

El estudio multicéntrico randomizado de Gyamfi-Bannerman y colaboradores (16), evaluó la administración de un curso de betametasona (12 mg cada 24 hrs, 2 dosis en total) versus placebo, en 2831 mujeres entre 34 y 36+6 semanas de gestación con riesgo de parto prematuro. Se excluyeron las mujeres con predicción de parto en las próximas 12 horas, con embarazo múltiple o diabetes pregestacional. El resultado primario fue compuesto por una serie de medidas que describen el requerimiento de soporte ventilatorio durante las primeras 72 horas después del nacimiento, consistiendo en 1 o más de las siguientes; uso de presión positiva continua de vía aérea (CPAP) o cánula de alto flujo por más de 2 horas, necesidad de oxígeno suplementario con FIO₂ mayor de 30% por más de 4 horas, oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO) o ventilación mecánica.

El estudio mostró una reducción significativa del resultado primario en el grupo al que se administró el curso de betametasona en comparación con el placebo (11.6 vs. 14.4%, RR: 0.80, 95% CI: 0.66-0.97). Además, este grupo presentó significativamente menos riesgo de morbilidad respiratoria severa (definido por uso de CPAP por más de 12 hrs o una FIO₂ ≥ 30% por más de 24 hrs) (8.1% vs. 12.1%; $p < 0.001$), requerimiento de surfactante (1.8% vs. 3.1%; $p = 0.03$), necesidad de reanimación neonatal (14.5% vs. 18.7%; $p = 0.003$),

desarrollo de displasia broncopulmonar, taquipnea transitoria del RN (13.9% vs. 17.8%; $p = 0.004$) y tiempo de estadía en unidad de cuidados intensivos por más de 3 días (RR: 0.89, 95% CI: 0.80–0.98). No obstante, hubo un aumento en la incidencia de hipoglicemia neonatal en los RN expuestos a corticoides en comparación con los no expuestos (24.0% vs 15.0% respectivamente, RR, 1.60; 95% CI, 1.37-1.87, $p < 0.001$), definida como una concentración de glucosa en sangre < 40 mg/dL, la cual no estuvo asociada a hospitalizaciones más prolongadas o eventos adversos. No se hallaron diferencias en el riesgo de enfermedad de membrana hialina, apnea o necesidad de ventilación mecánica. En tanto para la madre, tampoco hubo diferencias en la tasa de corioamnionitis y endometritis, parto por cesárea o en duración de la hospitalización.

Por su parte, la revisión sistemática y meta análisis de Saccone y colaboradores (17) evaluó la efectividad de los corticoides antenatales en embarazos de 34 y más semanas de gestación con riesgo inminente de parto prematuro. Los hijos de pacientes que recibieron betametasona entre las 34 y 36+6 semanas de gestación, tuvieron significativamente menos incidencia de taquipnea transitoria (RR 0.72, 95% CI 0.56-0.92), de síndrome de distrés respiratorio severo (RR 0.60, 95% CI 0.33-0.94) y requerimiento de uso de surfactante (RR 0.61, 95% CI 0.38-0.99). Con respecto a la hipoglicemia neonatal, se observó mayor incidencia en el grupo que recibió betametasona antenatal (RR 1.61, 95% CI 1.38-1.87), lo que cobra alta relevancia al ser un factor de riesgo de retraso en el desarrollo y en el crecimiento en niños prematuros moderados o tardíos (18).

Efectos a largo plazo

A pesar de los demostrados beneficios a corto plazo tanto en mortalidad como en morbilidad respiratoria, los potenciales efectos adversos a largo plazo, particularmente en trastornos del comportamiento o neurocognitivos, ha despertado preocupación y cautela en adoptar esta medida (8).

La revisión sistemática y meta análisis de Ninan y colaboradores (19), mostró que un curso único de corticoides en prematuros extremos (< 32 semanas o < 1500 gr.), se asoció a una reducción significativa en alteraciones en el neurodesarrollo (OR, 0.69 [95% CI, 0.57-0.84]) y

de parálisis cerebral. Mientras que, el uso de corticoides en prematuros tardíos significó un aumento significativo del riesgo de trastornos neurocognitivos (adjusted hazard ratio [aHR], 1.12 [95% CI, 1.05-1.20]), con efectos adversos en el neurodesarrollo y/o psicológicos en el largo plazo (19). Por lo que los beneficios en morbilidad respiratoria obtenidos con el uso de corticoides antenatales, podrían verse contrarrestados por el efecto negativo en el control glicémico del RN, con desenlaces adversos mayores a largo plazo (11).

Así mismo, el estudio retrospectivo de Rääkkönen et al mostró resultados similares. Usando los registros nacionales de Finlandia, se incluyeron 670097 nacidos vivos (14868 expuestos a corticoides antenatales), los cuales fueron seguidos en promedio 5.7 años para determinar la incidencia de cualquier trastorno neuropsiquiátrico. Se concluyó que la exposición a corticoides antenatales se asocia significativamente con trastornos de la esfera neuropsiquiátrica en la niñez en comparación al grupo no expuesto (12.01% vs 6.45%, respectivamente [95% CI, 5.04%-6.19%]; $P < .001$; HR, 1.33 [95% CI, 1.26-1.41]; $P < .001$). (20)

Nos parece pertinente mencionar el estudio prospectivo CHYLD (*Children with Hypoglycemia and their Later Development*) que buscó determinar el efecto de la hipoglicemia neonatal a largo plazo, ya que, como se señaló anteriormente, es la consecuencia inmediata más importante del uso de corticoides antenatales. Los autores siguieron 528 RN con factores de riesgo para hipoglicemia como diabetes materna, grande para edad gestacional, restricción de crecimiento fetal y prematuros 35-36+6 sem, a los cuales se les hizo medición de la glicemia en la atención inmediata tras el parto. Aquellos con hipoglicemia (definida como <47 mg/dl) recibieron tratamiento. Se observó que, a los 2 años, los RN que requirieron tratamiento tenían un neurodesarrollo similar a los que no lo necesitaron, no obstante, a los 4,5 años se evidenciaron peores resultados en las habilidades ejecutivas y visuales motoras en el grupo que recibió manejo de la hipoglicemia, en cambio, alrededor de los 9 años se vieron tasas de bajo desempeño escolar similares entre ambos grupos. A pesar de que no se logró establecer una asociación directa entre la

hipoglicemia y el deterioro en el neurodesarrollo, destaca que ambos grupos presentaron tasas de desarrollo peores que los de RN sanos, sugiriendo que tendría mayor importancia en el neurodesarrollo los factores de riesgo para hipoglicemia, que la hipoglicemia misma (21).

Recomendaciones actuales

La ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologist) y la OMS señalan que tanto betametasona como dexametasona, son fármacos efectivos para inducir la maduración pulmonar y prevenir las complicaciones de la prematuridad, no existiendo evidencia de beneficios de uno por sobre otro (1, 10). En la práctica clínica se recomiendan y utilizan: 4 dosis de 6 mg de dexametasona cada 12 hrs o 2 dosis de 12 mg de betametasona cada 24 hrs (dosis total 24 mg), en casos de embarazos menores a 34 semanas con riesgo de parto prematuro inminente, definido por trabajo de parto pretérmino con al menos 3 cm de dilatación o borramiento del 75%; o por rotura prematura de membranas (10).

Las recomendaciones internacionales acerca del uso de corticoides después de las 34 semanas de gestación son limitadas y controversiales.

Después del estudio de Gyamfi-Bannerman (16), el cual sugiere un beneficio respiratorio con la administración de corticoides antenatales en prematuros tardíos, la ACOG emitió un cambio en las recomendaciones de práctica clínica, donde señala que “un curso de betametasona se recomienda para embarazadas entre 34 y 36+6 semanas de gestación en riesgo de parto prematuro en los próximos 7 días, que no hayan recibido un curso previo de corticoides” (10). Recomendación respaldada por la Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMFM) (recomendación GRADE 1A) (22), además de lo anterior se manifiesta en contra de recomendar el uso de corticoides antenatales en pacientes embarazadas con baja probabilidad de parto antes de las 37 semanas de gestación (recomendación GRADE 1B) y con diabetes pregestacional, dado el riesgo potencial de empeorar la hipoglicemia neonatal (recomendación GRADE 1C), con todo lo anterior, sugieren que la decisión debe ser consultada y conversada con los pacientes en relación a los posibles riesgos y beneficios (22).

En línea con lo anterior, expertos han manifestado su preocupación ante la rapidez en la adopción de la práctica, a pesar de que aún no está resuelta la relación riesgo-beneficio de la medida en esta población (11,23).

La OMS no realiza recomendaciones acerca del uso de corticoides antenatales en riesgo de prematuridad después de las 34 semanas de gestación. Sus guías incluyen una recomendación condicional, basada en evidencia de muy baja calidad, donde no recomiendan el uso de corticoides antenatales en mujeres con cesárea planeada para las 34 a 36+6 semanas (1).

El Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuidado británico (NICE) recomienda que debería “considerarse” el uso de corticoides antenatales entre las 34 y 35+6 semanas de gestación (24).

Las guías australianas y neozelandesas, no dan recomendaciones acerca del uso de corticoides antenatales en prematuros tardíos (11). Similar situación se observa en las guías canadienses, sin embargo, también establece que su uso debe considerarse individualmente en embarazos de 35 a 36 semanas de gestación, luego de discutir los riesgos y beneficios con la madre (8).

Conclusiones

A la fecha, el uso de corticoides antenatales en prematuros tardíos no es una recomendación estándar para toda la población, debido en parte a la falta de estudios concluyentes sobre la materia. A pesar que ensayos recientes han demostrado beneficios con respecto a morbilidad respiratoria en prematuros tardíos, también se describen posibles efectos adversos a largo plazo en la esfera neuropsiquiátrica. Es por esto, que la decisión de administración de corticoides antenatales a embarazadas con riesgo de parto prematuro entre las 34 y 36+6 semanas de gestación, debe ser individualizada, ponderando los riesgos y beneficios tanto a corto como a largo plazo.

Persiste la necesidad de realizar más estudios de investigación y seguimiento en relación a los efectos de los corticoides antenatales en prematuros tardíos considerando el periodo crítico del desarrollo cerebral y en la mielinización para establecer con claridad sus riesgos y beneficios.

Referencias

1. World Health Organization (2015). WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf
2. Vogel, J. P., Chawanpaiboon, S., Moller, A. B., Watananirun, K., Bonet, M., & Lumbiganon, P. (2018). The global epidemiology of preterm birth. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 52, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
3. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi-Bannerman C, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:374. e1-9.
4. López P., Increase in Preterm Birth during Demographic Transition in Chile from 1991 to 2012, *BioMed Research International*, Article ID 845968, 2015
5. Anuario de estadísticas vitales, 2017. INE Chile. Disponible online en www.ine.cl
6. McGoldrick, E., Stewart, F., Parker, R., & Dalziel, S. R. (2020). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
7. Roberts, D., Brown, J., Medley, N., & Dalziel, S. R. (2017). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane database of systematic reviews*, (3).
8. Htun, Z.T.; Hairston, J.C., Gyamfi-Bannerman, C., Marasch, J., Duarte Ribeiro, A.P. Antenatal Corticosteroids: Extending the Practice for Late-Preterm and Scheduled Early-Term Deliveries? *Children* 2021, 8, 272. <https://doi.org/10.3390/children8040272>
9. Vyas, J., & Kotecha, S. (1997). Effects of antenatal and postnatal corticosteroids on the preterm lung. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 77(2), F147-F150.
10. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists (2017). ACOG committee opinion No. 713: antenatal

- corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol*;130(2): e102–9.
11. Groom, K. M. (2019, June). Antenatal corticosteroids after 34 weeks' gestation: Do we have the evidence? In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 24(3), 189-196. WB Saunders.
 12. Harris, D. L., Weston, P. J., & Harding, J. E. (2012). Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *The Journal of pediatrics*, 161(5), 787-791.
 13. Boyle, E. M., Johnson, S., Manktelow, B., Seaton, S. E., Draper, E. S., Smith, L. K., ... & Field, D. J. (2015). Neonatal outcomes and delivery of care for infants born late preterm or moderately preterm: a prospective population-based study. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 100(6), F479-F485.
 14. Haroon, A., Ali, S. R., Ahmed, S., & Maheen, H. (2014). Short-term neonatal outcome in late preterm vs. term infants. *Journal of the College of Physicians and Surgeons-Pakistan: JCPSP*, 24(1), 34–38.
 15. Tsai, M. L., Lien, R., Chiang, M. C., Hsu, J. F., Fu, R. H., Chu, S. M., Yang, C. Y., & Yang, P. H. (2012). Prevalence and morbidity of late preterm infants: current status in a medical center of Northern Taiwan. *Pediatrics and neonatology*, 53(3), 171–177.
 16. Gyamfi-Bannerman, C., Thom, E. A., Blackwell, S. C., Tita, A. T., Reddy, U. M., Saade, G. R., ... & Jain, L. (2016). Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *New England Journal of Medicine*, 374(14), 1311-1320.
 17. Saccone, G., & Berghella, V. (2016). Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *bmj*, 355.
 18. Duvanel, C. B., Fawer, C. L., Cotting, J., Hohlfeld, P., & Matthieu, J. M. (1999). Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *The Journal of pediatrics*, 134(4), 492-498.
 19. Ninan, K., Liyanage, S. K., Murphy, K. E., Asztalos, E. V., & McDonald, S. D. (2022). Evaluation of long-term outcomes associated with preterm exposure to antenatal corticosteroids: a systematic review and meta-analysis. *JAMA pediatrics*, e220483-e220483.
 20. Raikkonen K, Gissler M, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA* 2020; 323:1924-33.
 21. *CHYLD - The University of Auckland*. (n.d.). Retrieved August 21, 2022, from <https://www.auckland.ac.nz/en/liggins/our-research/research-themes/healthy-mothers-healthy-babies/clinical-trials/complete-clinical-studies/chyld.html>
 22. Reddy, U. M., Deshmukh, U., Dude, A., Harper, L., Osmundson, S. S., & Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). (2021). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series# 58: Use of antenatal corticosteroids for individuals at risk for late preterm delivery: Replaces SMFM Statement# 4, Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery, August 2016. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 225(5), B36-B42.
 23. Crowther, C., & Harding, J. (2016). Antenatal glucocorticoids for late preterm birth? *The New England Journal of Medicine*, 374;14
 24. NICE. National Institute for health and care excellence (2015). Preterm labour and birth guideline (NG25) Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.