

# VERSION CEFÁLICA EXTERNA TEMPRANA 2



## PROTOCOLO DE ESTUDIO

Julio 2005

# VERSION CEFALICA EXTERNA TEMPRANA 2



## PROTOCOLO DE ESTUDIO

Julio 2005

**Clinical Coordinating Centre**  
University of British Columbia  
**Centre for Healthcare Innovation  
& Improvement**  
4480 Oak Street, E414A, Vancouver BC  
Canada V6H 3V4  
TEL: 604-875-2345 ext. 5322  
FAX: 604-875-3140  
Email: eecv2@cw.bc.ca

**Data Coordinating Centre**  
University of Toronto  
**Maternal, Infant and Reproductive  
Health Research Unit**  
790 Bay Street, 7<sup>th</sup> Floor, Toronto ON  
Canada M5G 1N8  
TEL: 416-351-3787  
FAX: 416-351-3771  
Email: eecv2@sw.ca

# VERSION CEFALICA EXTERNA TEMPRANA (VCE) 2 ESTUDIO

## Índice

	<i>página</i>
<b>1 LA NECESIDAD DE UN ESTUDIO .....</b>	<b>1</b>
1.1 ¿Cuál es el problema a estudiar?	1
1.2 ¿Cuáles son las principales preguntas de investigación que debe abordar el Estudio de VCE Temprana 2?	2
1.2.1 Pregunta primaria de investigación	2
1.2.2 Pregunta secundaria de investigación	2
1.2.3 Otras preguntas de investigación	2
1.3 ¿Por qué es necesario hacer un estudio ahora?	2
1.4 Revisiones sistemáticas y necesidad del estudio a la luz de esas revisiones	3
1.5 ¿Cómo se utilizarán los resultados de este estudio?	4
1.6 Riesgos para la seguridad de los participantes involucrados en el estudio	4
<b>2 EL PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE VCE 2 TEMPRANA .....</b>	<b>5</b>
2.1 ¿En qué consiste el diseño de investigación propuesto?	5
2.2 ¿En qué consiste la intervención del estudio planeado?	5
2.2.1 Momento de la randomización	5
2.2.2 Antes de la randomización	5
2.2.3 VCE Temprana	5
2.2.4 VCE Tardía	5
2.2.5 Ambos grupos	6
2.3 ¿Cuáles son los arreglos prácticos propuestos para distribuir a las mujeres en los grupos del estudio?	7
2.4 ¿Cuál es la metodología propuesta para quedar protegidos de las posibles fuentes de desviación?	8
2.4.1 Contaminación	8
2.4.2 Co-intervención	8
2.5 ¿Cuáles son los criterios de selección planeados?	8
2.5.1 Criterios de inclusión de los participantes	8
2.5.2 Criterios de exclusión de los participantes	8
2.5.3 Criterios de selección para los centros participantes	9
2.6 ¿Cuál es la duración propuesta del período de tratamiento?	9
2.7 ¿Cuál es la frecuencia y duración propuesta para el seguimiento?	9
2.8 ¿Cuáles son las medidas de resultado propuestas?	9
2.8.1 Resultado primario: Cesárea	9
2.8.2 Resultado secundario: nacimiento pretérmino (<37 semanas de gestación)	9
2.8.3 Otros resultados	9
2.9 ¿Cómo se medirán las medidas de resultados en el seguimiento?	11
2.10 ¿Se abordarán temas de investigación de los servicios de salud?	11
2.10.1 Evaluación económica	11
2.10.2 Otros temas de investigación de los servicios de salud	12
2.11 ¿Cuál es el tamaño propuesto de la muestra?	12
2.12 ¿Cuál es el índice de reclutamiento planeado?	13
2.13 ¿Hay probabilidad de que se presenten problemas con el cumplimiento?	13
2.14 ¿Cuál es el índice probable de pérdida en el seguimiento?	13
2.15 ¿Cuántos centros estarán involucrados?	14
2.16 ¿Cuáles son los tipos de análisis y de frecuencia propuestos?	14
2.16.1 Análisis intermedio	14
2.16.2 Análisis final	14
2.16.3 Análisis de subgrupos	14
2.17 ¿Se ha llevado a cabo algún estudio piloto usando este diseño?	15
2.18 Programación para el estudio	15
<b>3 GERENCIAMIENTO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>16</b>
3.1 Disposiciones para un gerenciamiento día a día del estudio	16
3.2 El rol de cada aspirante	16
3.3 El Comité Directivo y el DSMB	16
<b>4 REFERENCIAS .....</b>	<b>17</b>

## VERSIÓN CEFÁLICA EXTERNA TEMPRANA (VCE) 2 PROTOCOLO DE ENSAYO – Revisiones: Julio de 2005

### 1. LA NECESIDAD DE UN ESTUDIO

#### 1.1. ¿Cuál es el problema a estudiar?

Entre el 3 y el 4 % de las mujeres embarazadas que llegan a término tendrán un feto que se presenta de nalgas. La mayoría de estas mujeres preferirá el parto vaginal (PV)<sup>1-3</sup> aunque muchas elegirán la cesárea (C) si existe indicación médica<sup>4</sup>. Para el feto único que se presenta de nalgas la cesárea ha demostrado ser más segura que el PV<sup>5-8</sup>, y la mayoría de los profesionales de la salud recomiendan ahora cesárea para los embarazos de nalgas<sup>9</sup>. Los riesgos asociados a la cesárea son bajos, pero ésta no carece de riesgos para la madre y sigue siendo el factor que más contribuye a la incidencia de mortalidad y morbilidad materna posterior al parto<sup>10</sup>. Se estima que la cesárea (la electiva y la de emergencia) cuadruplica los riesgos de morbilidad severa comparada con PV<sup>11-13</sup>. En Canadá, durante 1995-98, el índice de readmisión a los hospitales durante los 3 meses posteriores al nacimiento (atribuible a complicaciones del nacimiento) fue del 3,9 % para la cesárea en comparación con el 2,6 % para el PV<sup>14</sup>. Un estudio estadounidense también encontró mayores índices de hospitalización luego de una cesárea, con un riesgo relativo de 1,8 comparado con el PV<sup>15</sup>. Se ha argumentado que los resultados podrían ser diferentes para la cesárea electiva versus la de emergencia<sup>10</sup>. Sin embargo, una revisión Cochrane sobre cesáreas planeadas versus partos vaginales planeados para nacimientos de término que se presentan de nalgas informó que, aún cuando el 45 % de las mujeres del grupo programado para partos vaginales tuvo cesárea, la cesárea programada fue asociada con un incremento de la morbilidad materna (RR [95%CI] = 1.29 [1.03, 1.61])<sup>8</sup>. Más aún, las estimaciones recientes del índice de mortalidad asociado con la cesárea electiva casi triplicaron el índice correspondiente al PV<sup>11,12</sup>. Además del incremento de morbilidad inmediata posterior a la cesárea, pueden presentarse adhesiones intra-abdominales después de la misma, produciendo infertilidad subsiguiente<sup>16</sup>. También, la presencia de cicatrices uterinas incrementa el riesgo de complicaciones en futuros embarazos, tales como embarazo ectópico, placenta previa, placenta acreta o con desprendimiento prematuro, y ruptura uterina<sup>10,17-19</sup>. La tasa de cesárea en Canadá en 2001 fue de 19.2 %, y en 1997 el 10 % del total de mujeres embarazadas tenía una cicatriz de cesárea anterior<sup>20-21</sup>. Un impedimento adicional para la cesárea es que el procedimiento requiere la experticia de un obstetra u otro médico con entrenamiento quirúrgico, y limita el rol de proveedores de cuidados obstétricos para bajo riesgo como parteras y médicos de cabecera o familia.

Una revisión de las estrategias para reducir los riesgos de la cesárea identificó la versión cefálica externa (VCE)<sup>i</sup> como la única intervención clínica con evidencia demostrada de Nivel 1 en la reducción completa de los índices primarios de cesárea<sup>22</sup>. Una revisión Cochrane informó que la implementación de la VCE a término ( $\geq$  semana 37) incrementa la probabilidad de que el feto se presente cefálico en el nacimiento y disminuye la necesidad de una cesárea<sup>23</sup>. Se recomienda la VCE a todas las mujeres cuyos fetos a término se presentan de nalgas, momento en el cual no hay contraindicaciones<sup>24</sup>. Sin embargo, frecuentemente el procedimiento no es exitoso, especialmente en Norteamérica y en escenarios europeos<sup>23,25</sup>. Aunque el 89 % de los facultativos canadienses informaron que recomendaban la VCE para embarazos que se presentan de nalgas, su índice de éxito estimado con la VCE fue del 30 % para mujeres nulíparas y del 58 % para las multíparas<sup>9</sup>.

**El Estudio Piloto de VCE temprana** (CIHR subsidio MT-15223) fue llevado a cabo para determinar si podría ser más efectivo comenzar la VCE algo antes del término (semanas 34 –35) que comenzarla a término ( $\geq$  semana 37-38).<sup>26</sup> El objetivo del Estudio Piloto Temprano fue determinar si se podría reducir el índice de presentaciones no encefálicas al momento del parto comenzando antes con el procedimiento, a sabiendas de que si esto ocurriera, sería necesario

<sup>i</sup> VCE es un procedimiento utilizado para girar manualmente el feto y llevarlo de la presentación de nalgas a la cefálica. Se lo manipula a través del vientre materno.

realizar un estudio más amplio para evaluar el procedimiento temprano en términos de impacto en los índices de cesárea y de resultados fetales y neonatales adversos. El índice de presentaciones no encefálicas al nacimiento en el grupo de VCE temprano fue de 66/116 (56.9%) y de 77/116 (66.4%) en el grupo de VCE tardío (RR [95% CI] = 0.86 [0.70, 1.05], p=0.09). El índice de cesáreas en el grupo de VCE temprano fue de 75/116 (64.7%) y de 83/116 (71.6%) para el grupo de VCE tardío (RR [95% CI] = 0.90 [0.76, 1.08] p=0.32). No hubo diferencias en los resultados neonatales de los dos grupos. El índice de reversión hacia no cefálicos fue bajo en ambos grupos. La mayoría de las mujeres de ambos grupos indicaron que considerarían hacerse una VCE en otro embarazo. Hubo una importante reducción, tanto en los índices de presentaciones no cefálicas al momento del parto (9.5%) como en las cesáreas (7%) en el grupo temprano de VCE versus el tardío.<sup>26</sup> Estos resultados promisorios indican que comenzar la VCE a las 34-35 semanas puede ser más efectivo que comenzarla a término. Sin embargo, los hallazgos requieren ser confirmados mediante un estudio más amplio, a la vez que se necesita verificar la seguridad fetal con el procedimiento temprano antes de poder recomendar un cambio en la práctica clínica. De esta manera queda propuesto el Estudio de Versión Cefálica Externa Temprana 2.

## 1.2 ¿Cuáles son las principales preguntas de investigación que debe abordar el Estudio de VCE Temprana 2?

1.2.1. Pregunta primaria de investigación. Para mujeres con fetos que se presentan de nalgas, la implementación de VCE temprana (semanas 34<sup>0/7</sup> - 35<sup>6/7</sup>) versus la tardía (no antes de la 37<sup>0/7</sup> semana) ¿incrementa o disminuye la probabilidad de cesárea?

1.2.2. Pregunta secundaria de investigación. El riesgo de nacimiento pre-término (< de 37<sup>0/7</sup> semanas), ¿es menor o mayor con la VCE temprana en comparación con la tardía?

1.2.3. Otras preguntas de investigación. ¿Cuál es el efecto de la VCE temprana comparado con la tardía en: a) la admisión a unidades de cuidados intensivos neonatales en ≥24 horas?, b) la mortalidad perinatal o neonatal o la morbilidad neonatal severa?, c) las complicaciones fetales severas?, d) la muerte de la madre o la morbilidad materna severa?, e) la presentación no cefálica al momento del parto?, f) el dolor experimentado durante la VCE, g) la visión de las mujeres respecto del momento y uso de la VCE como abordaje para su cuidado?, y h) los costos del cuidado de la salud?

## 1.3 ¿Por qué es necesario hacer un estudio ahora?

La prevalencia de las presentaciones de nalgas como complicación única en los embarazos a término es de 3-4%, y como resultado de la implementación de los hallazgos del *Term Breech Trial* (Estudio de Nalgas a Término), casi todos terminarán en cesáreas. Muchas mujeres desean evitar la cesárea, y la VCE es la única intervención efectiva para convertir presentaciones de nalgas en cefálicas que tiene el potencial para ayudar a las mujeres a evitar la cesárea.<sup>1-3,23</sup> Estudios de VCE a término realizados en África informan altos índices de éxito, que fluctúan entre el 82 y el 97%,<sup>27-28</sup> pero estos hallazgos no se replicaron en estudios de Norteamérica y Europa, donde los índices de éxito fluctuaron entre el 36-68%. Se sugirió que las diferencias en la estructura pelviana podría permitirle al feto encajarse más tempranamente en la pelvis en mujeres de ascendencia europea, dificultando la realización de la VCE.<sup>29-32</sup> El Estudio Piloto de VCE Temprana comparó la VCE que fue comenzada antes (a las 34-35 semanas de gestación) del momento habitual (37-38 semanas) en mujeres nulíparas con cualquier presentación de nalgas y en mujeres multíparas con una presentación de nalgas franca. Este estudio piloto encontró que el comienzo temprano de la VCE disminuía el índice de presentaciones no cefálicas en un 9.5%.<sup>26</sup> Es ahora probable que este resultado se traduzca directamente en una reducción del índice de cesáreas debido a la implementación de los hallazgos del *Term Breech Trial*.<sup>9</sup> Si el índice de cesáreas pudo ser reducido en un 10% usando la VCE temprana, el número que se necesita tratar (NNT) para prevenir 1 cesárea sería 10. Esto significa que sólo 10 mujeres necesitarían que se les practique una VCE temprana en vez de recibir una VCE a término para poder evitar 1 cesárea. Por consiguiente, los resultados del Estudio Piloto de VCE Temprana son promisorios y sugieren que puede haber un beneficio real si se comienza con el procedimiento tempranamente. Sin embargo, los resultados pueden haberse debido al azar (RR

de presentaciones no cefálicas al momento del nacimiento [95% CI] = 0.86 [0.70,1.05] p=0.09) y, aunque no se encontraron diferencias en el estudio piloto, no se puede dejar de lado el riesgo elevado de nacimiento pre-término y de problemas fetales<sup>26</sup>. Los facultativos demostraron interés en comenzar la VCE tempranamente.<sup>33-36</sup> Será importante ahora llevar a cabo un amplio estudio, antes de que la VCE sea implementada en la práctica, para asegurar que los beneficios superan los riesgos y para verificar si la implementación temprana de la VCE resulta en una disminución de las cesáreas sin riesgos para el feto o el neonato.

#### **1.4 Revisiones sistemáticas y necesidad del estudio a la luz de esas revisiones**

Fueron identificadas cuatro relevantes revisiones sistemáticas de Cochrane que apoyan el desarrollo y la conducción del estudio

***Cesáreas planeadas para partos de nalgas a término***<sup>8</sup> Esta revisión incluyó tres estudios que comparaban cesáreas planeadas con PV planeados para presentaciones de nalgas.<sup>5</sup> Los resultados indican que las cesáreas planificadas reducen en gran medida tanto la mortalidad perinatal y neonatal como la morbilidad neonatal, a expensas de un modesto incremento de la morbilidad materna. De este modo, la revisión apoya la postura de que la cesárea es el método óptimo de parto para fetos que se presentan de nalgas, y fortalece el argumento de que una práctica manual que convierta la presentación de nalgas en cefálica es probablemente la mejor manera de evitar la cesárea.

***La VCE para presentaciones de nalgas a término***<sup>23</sup> Esta revisión incluyó seis ECR (estudios randomizados de control) de ECV a término versus ninguna VCE en mujeres con presentación de nalgas. Se concluyó que la VCE a término estaba asociada con una reducción significativa de nacimientos no cefálicos (RR 0.42, 95% CI 0.35 a 0.50) y CS (RR 0.52, 95% CI 0.39 a 0.71). No se encontraron efectos significativos sobre mortalidad perinatal, pero se notó que la evidencia era insuficiente para evaluar los riesgos de la VCE a término. De este modo la revisión confirmó el valor de llevar a cabo la VCE a término. Es por esta razón que la VCE efectuada en semana  $\geq 37$  es el estándar de cuidado habitual contra el cual deberá compararse la implementación temprana de la VCE en el Estudio de VCE Temprana propuesto.

***Intervenciones para ayudar a la VCE en presentaciones de nalgas a término***<sup>37</sup> Estas series de revisiones examinaron el uso de tocólisis, estimulación acústica fetal, analgesia epidural o espinal, y amnioinfusión transabdominal para la VCE a término, y sus efectos sobre versiones exitosas y resultados de embarazos. Para cada una de estas revisiones, la comparación se realizó con ausencia de tratamiento o con tratamiento fingido. En seis estudios, la tocólisis fue asociada con menores fracasos de la VCE (RR 0.74, 95% CI 0.64 a 0.87) y con reducción de cesáreas (RR 0.85, 95% CI 0.72 a 0.99), pero no hubo diferencia en la presentación del nacimiento. La revisión sobre tocólisis concluyó que se obtenían beneficios usando este tratamiento, pero no tomó en cuenta los desagradables efectos secundarios (por ejemplo palpitaciones y dolor de cabeza) experimentados por muchas mujeres.<sup>38</sup> Las revisiones identificaron sólo tres estudios de anestesia local, un estudio de estimulación acústica fetal, y ningún estudio de amnioinfusión trans-abdominal. Las revisiones de estos estudios concluyeron que la evidencia era insuficiente para apoyar el uso de cualquiera de estos tratamientos. Estas revisiones informaron el desarrollo de nuestro protocolo de provisión de VCE, en el cual recomendamos que se debería considerar la tocólisis para todas las mujeres del estudio (Sección 2.2.5.), pero no recomienda las otras intervenciones del protocolo para el Estudio de VCE Temprana 2.

***VCE para presentación de nalgas antes de término***<sup>39</sup> Esta revisión sistemática incluyó tres estudios (un ECR, dos cuasi-randomizados) de VCE realizada antes de la semana 37 comparados con ninguna VCE.<sup>40-42</sup> La revisión no encontró un efecto significativo de la VCE en: presentación no-cefálica al momento del nacimiento, índice de cesáreas, bajos puntajes Apgar o mortalidad perinatal. Todos los estudios incluyeron un alto porcentaje de mujeres multíparas en edades gestacionales muy tempranas (entre 28 y 33 semanas) y, como es dable esperar, todos los estudios tuvieron un índice muy alto de versiones espontáneas en el grupo control (entre 49-78%).<sup>33,43-46</sup> La revisión concluyó que la evidencia era insuficiente como para

apoyar el uso de VCE temprana. Ninguno de estos estudios evaluó la VCE temprana que no se iniciara sino hasta la semana 34 ó 35, esto es, justo antes del término, en un momento en el que la mayoría de los fetos que están de nalgas seguirán permaneciendo en esa presentación hasta el parto, tal como está planeado en el Estudio de VCE Temprana 2. Un estudio posterior sobre VCE Temprana versus ninguna VCE no aportaría información útil a los clínicos, dado que hay pruebas claras para apoyar la implementación de la VCE a término. Es por esta razón que diseñamos el Estudio de VCE Temprana 2 para comparar la VCE a las 34-35 semanas de gestación con la VCE a término.

### **1.5 ¿Cómo se utilizarán los resultados de este estudio?**

La mayoría de las mujeres prefieren tener un PV.<sup>1-3</sup> Las que se deciden por la cesárea, lo hacen sobre la base de una complicación obstétrica previa, o de un incremento del riesgo obstétrico en el embarazo en curso.<sup>4</sup> En concordancia con la mejor evidencia actual, a las mujeres que se presentan con un feto de nalgas se les aconsejará una cesárea.<sup>5-9</sup> La VCE es considerada la mejor opción de tratamiento para evitar la cesárea en estas circunstancias.<sup>23</sup> Sin embargo, en Canadá, la tasa media autoestimada respecto del éxito de la VCE a término entre quienes proporcionaron cuidados obstétricos a mujeres nulíparas fue solamente del 30% y para las multíparas, del 58%.<sup>9</sup> Un abordaje que redujera el índice de cesáreas sin daño para el feto sería de utilidad en la práctica clínica. El Estudio de la VCE Temprana 2 determinará si la implementación temprana de la VCE es una mejor opción que la VCE a término para evitar la cesárea, y por consiguiente permitirá que clínicos, mujeres y generadores de políticas realicen una elección mejor informada acerca del manejo ideal de las presentaciones de nalgas.

Muchos médicos y muchas mujeres desean reducir el índice de cesáreas y están interesados en la VCE como posible abordaje.<sup>35, 36</sup> Los resultados del Estudio de VCE Temprana 2 será oportuno al determinar los mejores abordajes obstétricos en el manejo de los embarazos de nalgas.

### **1.6 Riesgos para la seguridad de los participantes involucrados en el estudio**

En este estudio, las mujeres serán objeto de una cuidadosa evaluación del embarazo con ultrasonido antes de considerar la implementación de VCE, y serán asignadas al azar a uno de dos procedimientos que son usados en la práctica habitual.

La VCE a la semana  $\geq 37$  es el parámetro habitual de asistencia en los centros involucrados en el estudio, y en consecuencia, tanto mujeres como bebés en el grupo de VCE tardío no estarán expuestos a un riesgo adicional por encima del cuidado habitual. Los resultados del Estudio Piloto de VCE Temprana no sugirieron un riesgo aumentado para las madres con VCE temprana comparado con la VCE tardía. El dolor experimentado por las madres no difirió significativamente entre los dos grupos. Ni el índice de nacimientos pre-término,  $< 37$  semanas, ni el de complicaciones fetales severas se incrementaron significativamente en el grupo de VCE temprana comparado con el grupo de implementación tardía (8.6% vs. 6.1%,  $p=0.31$ , y 6.9% vs. 7.8%,  $p=0.69$  respectivamente). Sin embargo, debido a que el estudio no fue diseñado para examinar estos resultados, los intervalos de seguridad fueron amplios y pueden haberse pasado por alto importantes incrementos o disminuciones del riesgo. Fueron infrecuentes los resultados neonatales adversos en ambos grupos. Si bien los hallazgos aportados por el Estudio Piloto de VCE Temprana fueron tranquilizadores, hay poca experiencia con la VCE temprana y por lo tanto mayor preocupación. Por esta razón incluimos un análisis intermedio para examinar la seguridad (ver Sección 2.16.1).

Independientemente del momento en que se lleve a cabo la implementación de la VCE, hay probabilidades de que se incremente el riesgo de hemorragia feto-materna. Lau y colaboradores encontraron que el riesgo de hemorragia feto-materna  $> 4$  ml después de la VCE a término es de 1.8% y recomendaron que se administraran 500 IU de inmunoglobulina anti-D a mujeres no sensibilizadas con RH negativo, seguido de una inmunoglobulina anti-D adicional si los tests de Kleihauer indicaran que la hemorragia feto-materna es mayor que 4 ml.<sup>47</sup> Hemos incluido esta recomendación en el protocolo del Estudio de VCE Temprana 2 (Sección 2.2.5).

## 2. EL PROTOCOLO DEL ESTUDIO DE VCE 2 TEMPRANA

### 2.1 ¿En qué consiste el diseño de investigación propuesto?

Para eliminar desviaciones en la selección, se utilizará un ECR con estratificación pronóstica para centro y paridad. La andomización se controlará centralmente por medio de un servicio telefónico de randomización de la Unidad de Investigación en Salud Reproductiva e Infanto-Maternal, (*Maternal, Infant and Reproductive Health Research Unit – MIRU*) del Centro de Investigación de la Salud de la Mujer de la Universidad de Toronto. Las mujeres elegibles y que hayan dado su consentimiento serán asignadas por el centro dentro de grupos equivalentes (0 y  $\geq 1$ ) al grupo de VCE temprana o al grupo de VCE tardía.

### 2.2. ¿En qué consiste la intervención del estudio planeado?

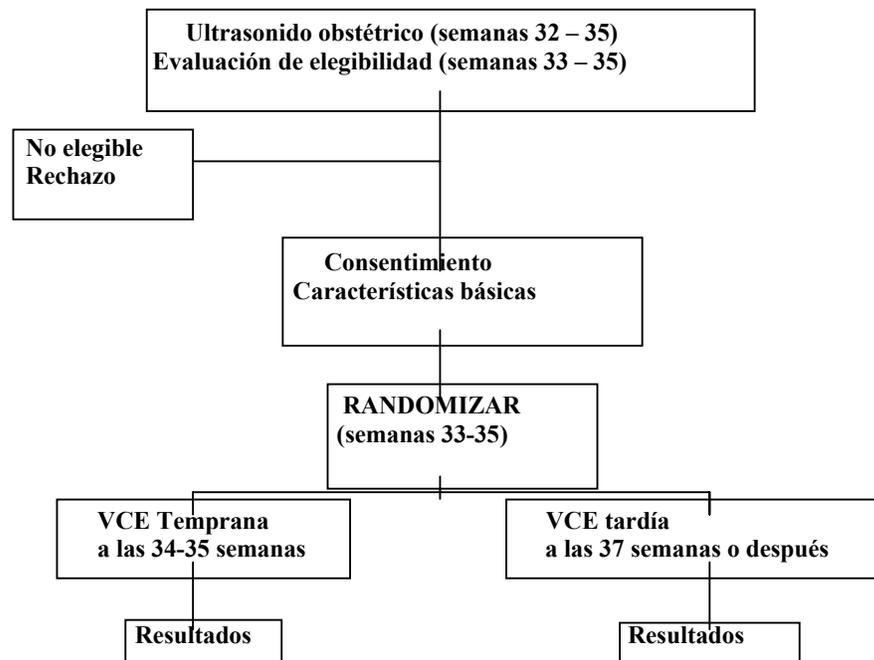
2.2.1 Momento de la randomización. Para minimizar la cantidad de mujeres cuyos fetos de nalgas cambiarán espontáneamente a la presentación cefálica antes de entrar en este estudio, la randomización se postergará lo más posible hasta el momento de una eventual VCE temprana. Para contar con tiempo para el registro de los procedimientos, se puede randomizar a las mujeres entre las semanas 33<sup>0/7</sup> - 35<sup>6/7</sup>, pero los procedimientos de la VCE serán iniciados entre las semanas 34<sup>0/7</sup> - 35<sup>6/7</sup> en el grupo de VCE temprana y en las semanas  $\geq 37^{0/7}$  en el grupo de VCE tardía.

2.2.2 Antes de la randomización. Se efectuará un *screening* con ultrasonido en las semanas 32<sup>0/7</sup> - 35<sup>6/7</sup> de gestación y dentro de la semana de haberse efectuado la randomización. El ultrasonido confirmará la presentación de nalgas y excluirá las contraindicaciones al procedimiento y al parto vaginal (identificación de cualquier anomalía importante que amenace la vida del feto, cabeza fetal hiper-extendida, oligidramnios severa, polihidramnios severa o placenta previa). Las mujeres elegibles (definidas en 2.5.1 y 2.5.2) darán su consentimiento informado antes de la randomización. Después de recabar información básica, las mujeres elegibles y que hayan dado su consentimiento informado serán asignadas al grupo de VCE temprana o de VCE tardía.

2.2.3 VCE temprana. En el grupo temprano, la VCE se llevará a cabo en las semanas 34<sup>0/7</sup> - 35<sup>6/7</sup> de gestación y dentro de los 7 días de realizada la randomización.

2.2.4 VCE tardía. En el grupo tardío, la VCE será llevada a cabo en o después de la semana 37<sup>0/7</sup>.

#### Esquema del Estudio de VCE 2 Temprana



2.2.5 Ambos grupos. Todos los procedimientos de VCE serán llevados a cabo por clínicos experimentados (definidos en 2.5.3) y en un ambiente donde sea posible manejar cualquier complicación apropiadamente.

**Antes de comenzar el procedimiento.** Inmediatamente antes del procedimiento de VCE, la mujer será reevaluada para asegurar que aún es elegible para la VCE, y se confirmará la presentación fetal mediante ultrasonido. Junto con la evaluación clínica, el ultrasonido se utiliza para determinar cualquier contraindicación a la VCE antes de cada procedimiento. El bienestar del feto deberá ser evaluado antes del procedimiento mediante un monitoreo continuo del índice cardíaco durante 20 minutos. La evaluación del mismo deberá revelar un ritmo básico normal, buena variabilidad, y no evidenciar desaceleraciones antes de la VCE.

**Descripción del procedimiento.** Usualmente el procedimiento comienza con la mujer en una posición confortable, acostada boca arriba, con las piernas ligeramente flexionadas a la altura de las rodillas. Tendrá los brazos extendidos a lo largo del cuerpo para aumentar la relajación abdominal. El clínico comienza por palpar el feto para averiguar la posición del polo cefálico y de la espalda.<sup>ii</sup> El próximo paso consiste en levantar las nalgas fuera de la pelvis y hacia un lado, normalmente hacia el lado opuesto al polo cefálico.<sup>iii</sup> Una vez que, debido a la maniobra, el feto está fuera de la pelvis, es frecuentemente útil hacer un segundo auxiliar sostenga el polo de las nalgas en esa posición, minimizando así la probabilidad de que las nalgas retornen al área pelviana. Generalmente, el feto girará fácilmente hacia adelante mediante un movimiento similar a un brinco. Una vez que el feto ha sido desalojado exitosamente de la cavidad pelviana, el clínico alentará el descenso de la cabeza del feto hacia la pelvis. El feto deberá responder a la firme pero suave presión, moviéndose a través del centro del útero hacia una presentación cefálica. Se debe hacer un seguimiento mediante palpación para confirmar que el feto se ha movido a una presentación cefálica, y que no ha retornado a su presentación previa. El bienestar del feto debe ser monitoreado intermitentemente durante el intento de VCE usando auscultación, Doppler, o visualización ultrasónica del ritmo cardíaco.

**Duración del procedimiento.** Mientras se lleva a cabo el procedimiento de VCE, el clínico puede hacer pausas de diferente duración para evaluar los sonidos cardíacos fetales, para permitirle a la madre que relaje los músculos abdominales, o para posibilitarle al feto asentarse en la nueva posición. A raíz de las pausas en el procedimiento, el tiempo total del mismo puede variar.

**Intentos no exitosos.** Si el movimiento hacia delante no resultara exitoso, se debe intentar una manipulación para dirigirlo hacia atrás. Con una maniobra de giro hacia atrás, la presión primaria se debe ejercer sobre las nalgas del feto, para aumentar la flexión de la columna.

**Tocólisis** La evidencia de una revisión Cochrane sobre tocólisis para la VCE a término o cerca de él encontró una reducción significativa del índice de fracasos de la VCE con el uso de tocólisis, y se recomienda considerar su potencial utilidad para relajar el útero en todas las mujeres sometidas a la VCE.<sup>37</sup> Se puede usar la tocólisis ya sea en todas las mujeres o solamente en aquellas en las que el facultativo anticipa que la VCE puede ser más difícil. La tocólisis no es obligatoria en el protocolo, dado que muchas mujeres experimentan efectos secundarios desagradables (palpitaciones, dolor de cabeza, etc.), y algunos médicos prefieren usar la tocólisis solamente cuando está claramente indicado.<sup>38</sup> Si el abordaje preferido es el de dar tocolíticos a todas las mujeres a quienes se les practica la VCE, esto debe realizarse independientemente del momento del procedimiento. De modo similar, si el abordaje preferido es el de usar tocolíticos solamente en mujeres seleccionadas a quienes se les practica la VCE, esto debe realizarse independientemente del momento del procedimiento. El profesional de la salud determinará la elección del tocolítico, si lo usa, y el modo de administración.

---

<sup>ii</sup> Si el feto se encuentra en posición posterior, puede ser útil ubicar a la mujer sobre sus manos y rodillas y pedirle que incline la pelvis durante 3 a 5 minutos. A menudo esto facilita que el feto se ubique en una posición más anterior, lo que favorece el éxito de la VCE.

<sup>iii</sup> Ranney describe un paso en el procedimiento de la VCE que consiste en levantar al feto que está encajado en la pelvis a través de la vagina.

**Anestesia local.** Una revisión Cochrane sobre anestesia local para facilitar la VCE a término brindó sólo evidencia limitada que sustenta el uso de anestesia local para la VCE,<sup>37</sup> por lo tanto la decisión de usarla en el estudio queda a criterio de los facultativos. Dado que el objeto del presente estudio es la comparación de la VCE a edades gestacionales tempranas y tardías, y no la VCE con anestesia local o sin ella, si un médico elige usar anestesia local, deberá utilizar este abordaje del mismo modo en ambas ramas del estudio.

Por ejemplo, si se utiliza anestesia local selectivamente para la VCE, cuando se prevé que la presentación podría ser más difícil de voltear, sin atención a la edad gestacional, debe usarse selectivamente en ambos grupos, tempranos y tardíos.

Por ejemplo, si se utiliza anestesia local rutinariamente para facilitar la VCE a término, debe usarse rutinariamente en todos los casos de VCE a término en ambos grupos, tempranos y tardíos.

**Discontinuación del procedimiento.** Se debe discontinuar el procedimiento si los tonos cardíacos del feto no son tranquilizadores, si no se lo puede realizar fácilmente, o si la mujer informa una incomodidad indebida.

**Continuación del procedimiento.** La mujer permanecerá bajo supervisión al menos durante una hora y media después del procedimiento. Luego del procedimiento se evaluará el bienestar del feto mediante la confirmación con ultrasonido de movimiento fetal y mediante el registro de un ritmo cardíaco fetal reactivo realizado sobre el monitoreo continuo del ritmo cardíaco fetal. La presentación del feto debe ser confirmada mediante ultrasonido inmediatamente después del procedimiento.

**Procedimientos repetidos** De ser necesario, se repetirá el procedimiento de la VCE a criterio del facultativo y habiéndolo consultado con la mujer.

**Modo de parto** Sobre la base de la evidencia brindada por el *Term Breech Trial* de que la cesárea es el modo de parto preferido para el feto único que se presenta de nalgas a término, se recomendará la cesárea a todas las mujeres cuyos fetos permanezcan no cefálicos al momento del parto, y estos nacimientos deben ser resueltos con cesárea de emergencia si el trabajo de parto comienza espontáneamente o si existe una indicación de urgencia. En el caso de un trabajo de parto que progresa rápidamente, debe realizarse todo esfuerzo para proceder con la cesárea. Todos los fetos que están cefálicos al momento del nacimiento y para los cuales no había indicación de cesárea, deben nacer por parto vaginal. Todos los demás aspectos del cuidado durante el embarazo, trabajo de parto, y parto, deben ser determinados por la mujer y su cuidador.

**Mujeres Rh negativas** Debido a que la isoimmunización Rhesus es un riesgo de la VCE, las mujeres Rh negativas no sensibilizadas recibirán inmunoglobulina anti-D luego del procedimiento.<sup>47</sup>

### **2.3 ¿Cuáles son los arreglos prácticos propuestos para distribuir a las mujeres en los grupos del estudio?**

Como la nuliparidad está asociada con el fracaso de la VCE, la randomización debe ser estratificada equitativamente para asegurar que haya la misma cantidad de mujeres nulíparas en cada grupo. Para controlar las posibles diferencias en los resultados de los centros, la randomización también será estratificada en cada uno. Se utilizarán tamaños de bloques randomizados, para asegurar que los centros no puedan prever la próxima distribución. La randomización será controlada centralmente utilizando el servicio de randomización computadorizado del MIRU, a cuyos centros se puede acceder las 24 horas del día usando una línea telefónica gratuita. Se mantendrá en forma permanente un sistema de respaldo mediante un buscador para asegurar la disponibilidad del equipo a cargo del estudio para que maneje situaciones en las que aparezca una dificultad técnica, o cuando surjan cuestiones relativas al ingreso al estudio. En situaciones en las que el sistema automático falle, se procederá a la randomización manual.

## 2.4 ¿Cuál es la metodología propuesta para quedar protegidos de las posibles fuentes de desviación?

Se utilizará un servicio computadorizado de randomización centralmente controlado (como se describe en 2.3). No es posible enmascarar la intervención para los médicos o las pacientes. El resultado primario es objetivo y se ha definido a todos los demás resultados como lo más objetivos posible. Para evitar el sesgo en la evaluación de la edad gestacional al momento del parto, la misma será determinada antes de la randomización y se la utilizará para determinar la edad gestacional al momento del parto y la tasa de nacimientos pretérmino. Los miembros del Comité de conducción revisarán los nacimientos que se produzcan muertos y las muertes neonatales asociados con anomalías fetales, ciegos al grupo asignado, para determinar si la anomalía es incompatible con la vida. Las anomalías letales serán excluidas del análisis de resultados peri/neonatales.

2.4.1 Contaminación. No es probable que haya un problema de contaminación en el grupo de VCE tardía con el de VCE temprana, ya que la VCE temprana no es parte del estándar obstétrico habitual de atención. Sin embargo, los datos serán monitoreados para asegurar que esto no ocurra. Si el feto persiste en la presentación de nalgas hasta el término en el grupo de VCE temprana, se puede repetir la VCE en ese momento. La información provista a todos los potenciales participantes y profesionales de la salud involucrados en el estudio enfatizará la importancia de seguir el protocolo del estudio una vez que se ha ingresado al mismo.

2.4.2 Co-intervención. La co-intervención más importante es el uso de tocolíticos para la VCE ya que es sabido que incrementan el éxito del procedimiento.<sup>37</sup> Han sido recomendados como parte del protocolo del estudio. Se insiste en la importancia de que, en el uso de tocolíticos, los centros utilicen un abordaje similar en ambos grupos, el de VCE temprana y el de la tardía. Existe menos evidencia para apoyar el uso de la anestesia local en la VCE, y las decisiones sobre su uso serán resorte de los facultativos. Finalmente, los resultados representarán el procedimiento de VCE tal como se la utiliza en este estudio, es decir, con o sin tocólisis y anestesia local. Un potencial adicional de la co-intervención es el uso de modalidades alternativas comunes que promuevan la versión espontánea del feto, tales como ejercicios de balanceo de pelvis, posición de rodillas al pecho, ajustes quiroprácticos, acupuntura e hidratación fluida creciente. Es improbable que esto tenga impacto sobre los resultados del estudio, dado que no hay evidencia sustancial de que estos abordajes sean efectivos para alterar la presentación fetal.<sup>37, 48</sup>

## 2.5 ¿Cuáles son los criterios de selección planeados?

La población a la cual va dirigida el estudio consiste en mujeres embarazadas con un feto único en presentación de nalgas, que están en las 34-35 semanas de gestación.<sup>iv</sup> Se debe hacer un ultrasonido dentro de los 7 días previos a la randomización para confirmar la existencia de un feto vivo en presentación de nalgas, y para descartar las contraindicaciones para la VCE, para la VCE temprana, o para el trabajo de parto o el parto vaginal. Debido al tiempo que demanda registrar los procedimientos, se puede inscribir a las mujeres a partir de la semana 33 de gestación, pero no se llevará a cabo ninguna VCE antes de la semana 34.

### 2.5.1 Criterios de inclusión de los participantes

1. mujeres con cualquier presentación de nalgas
2. feto único vivo
3. edad gestacional de 33-35 semanas

### 2.5.2 Criterios de exclusión de los participantes

1. contraindicaciones para la VCE (por ejemplo, anomalías del ritmo cardíaco fetal, desprendimiento prematuro de la placenta, anomalías importantes que amenacen la vida del feto, anomalías uterinas, cabeza fetal hiperextendida, ruptura de membranas, oligodramnios severa, polihidramnios severa)
2. contraindicaciones para la VCE temprana (ej: riesgo aumentado de trabajo de parto pretérmino, [tal como es el caso en mujeres que tienen una historia anterior de trabajo de

<sup>iv</sup> 34 semanas = 34 semanas 0 días a 34 semanas 6 días

- parto pretérmino en éste o en anteriores embarazos], riesgo aumentado de desprendimiento prematuro de la placenta [tal como hipertensión materna])
3. contraindicaciones para trabajo de parto o parto vaginal (ej: placenta previa, cesárea clásica previa)
  4. mujeres que planean parto por cesárea si el feto gira a la posición cefálica
  5. mujeres que planean un parto vaginal si el feto permanece de nalgas
  6. mujeres con riesgo aumentado de presentación inestable (gran multiparidad)
  7. participación previa en el Estudio de VCE Temprana 2

**2.5.3 Criterios de selección para los centros participantes** Para que el estudio tenga relevancia clínica es importante establecer que la VCE sea llevada a cabo o supervisada por clínicos que tengan adecuada experiencia con el procedimiento. Se usará la siguiente definición de experiencia, adaptada del *Term Breech Trial*, y que ha demostrado ser consistente: los profesionales reunirán las condiciones de elegibilidad para participar si, a su juicio, tienen destreza y experiencia con el procedimiento de VCE y si sus Jefes de Departamento concuerdan con este juicio.<sup>49</sup> Los centros participantes deben poder asegurar que un facultativo experimentado llevará adelante todos los procedimientos de VCE, y que cuentan con un equipo de anestelistas, obstétricos y enfermeras capaces de realizar una cesárea, de ser necesario, comúnmente dentro de los 30 minutos de haber tomado la decisión de realizarla.

Los centros participantes deben ser capaces de proveer el siguiente cuidado a los recién nacidos involucrados en el Estudio de VCE Temprana 2: comodidades apropiadas y personal de neonatología calificado capaz de resucitar a un bebé deprimido dándole oxígeno [mediante máscara, bolsa y máscara o ventilador], proveer ventilación mediante intubación endotraqueal y ventilación con presión positiva, aplicar terapia intravenosa y transfusiones de sangre y usar surfactante. Los centros deben poder obtener un estudio por ultrasonido de la cabeza del recién nacido, de ser necesario.

## **2.6 ¿Cuál es la duración propuesta del período de tratamiento?**

El tratamiento del estudio es la VCE: el período de tratamiento es, por lo tanto, el necesario para llevar a cabo la VCE. Se la puede repetir, como se describiera en la Sección 2.2.5.

## **2.7 ¿Cuál es la frecuencia y duración propuesta para el seguimiento?**

Las mujeres y los recién nacidos serán seguidos por no menos de 28 días después del parto, o hasta que se les dé de alta del hospital, prevaleciendo la segunda de estas fechas.

## **2.8 ¿Cuáles son las medidas de resultado propuestas?**

**2.8.1 Resultado primario: Cesárea** Los resultados del Estudio Piloto de VCE Temprana demostraron una tendencia promisoriosa hacia menores índices de presentaciones no cefálicas al momento del parto y cesárea. El Estudio de VCE 2 Temprana tendrá el tamaño adecuado para evaluar el efecto de la VCE temprana versus la tardía en términos de la necesidad de una cesárea.

**2.8.2 Resultado secundario: nacimiento pretérmino (<37 semanas de gestación)** El nacimiento pretérmino impacta sobre la morbilidad neonatal<sup>50</sup> y sobre la utilización del cuidado de la salud, por lo tanto es un importante resultado subrogado para la morbilidad severa perinatal o neonatal.

### **2.8.3 Otros resultados**

a) admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales  $\geq 24$  horas

b) mortalidad perinatal o severa morbilidad neonatal Una medida compuesta de mortalidad perinatal o neonatal o de severa morbilidad neonatal<sup>v</sup> será definida como uno o más de:

---

<sup>v</sup> Está reconocido que algunas de estas morbilidades no están generalmente asociadas a una edad gestacional de  $> 33$  semanas

1. Muerte (nacido muerto o muerte neonatal de 0 a 27 días después del nacimiento) (excluyendo anomalías letales). Las exclusiones por razones de anomalías congénitas letales se determinarán sin conocimiento de la distribución por grupo.
2. Trauma de nacimiento, definido como uno de los siguientes: a) Lesión en la médula espinal, b) Fractura basal de cráneo o fractura hundida de cráneo, c) Fractura de hueso largo (húmeros, radio, cúbito, fémur, tibia o peroné), d) Lesión de nervio periférico presente a las 72 horas de edad (o al momento del alta del hospital cuando máximo) (parálisis del plexo braquial, parálisis del nervio frénico, parálisis del nervio facial), e) Hemorragia intracerebral o subdural de cualquier tipo (confirmada por ultrasonido, tomografía computada, resonancia magnética o en la autopsia).
3. Puntaje Apgar a los 5 minutos menor que 4
4. Nivel anormal de conciencia, incluyendo: a) Coma, o b) Estupor o respuesta disminuida al dolor
5. Ataques neonatales, definidos como movimientos clónicos que no pueden ser detenidos al sostener la extremidad, que ocurren en dos o más ocasiones antes de las 72 horas de edad, independientemente de la causa.
6. Necesidad de ventilación asistida  $\geq 24$  horas via tubo endotraqueal iniciada dentro de las 72 horas después del nacimiento
7. Infección determinada dentro de las 72 horas después del nacimiento, definida por cualquiera de los siguientes: a) Septicemia (cultivo positivo de sangre), b) Meningitis (cultivo positivo de fluido cerebroespinal)
8. Enterocolitis necrotizante (definida tanto por perforación de intestino, Pneumosis intestinalis, o aire en la vena porta) diagnosticada mediante Rx, cirugía o autopsia.
9. Displasia broncopulmonar (DBP): Necesidad de oxígeno a edad gestacional postnatal de 36 semanas completas + Rx compatibles con DBP.
10. Hemorragia intraventricular (HIV): Grado III or IV (diagnosticado por USS (escaneado por ultrasonido) craneal o mediante autopsia).
11. Leucomalacia Periventricular Quística (LPQ): Los quistes periventriculares cambian en la sustancia blanca, no así los quistes subependimarios y los del plexo coroideo (diagnosticados por ultrasonido craneal o por autopsia).

*c) complicaciones fetales severas:* definidas como una o más de las siguientes: ruptura de membranas pretérmino previa al trabajo de parto; desprendimiento prematuro de la placenta que requiere intervención obstétrica para que se realice el parto; trabajo de parto pretérmino seguido de nacimiento pretérmino; o anomalías del índice cardíaco fetal anterior al trabajo de parto, que requiere intervención obstétrica para que se realice el parto

*d) muerte materna o morbilidad materna severa:* definida como uno o más de los siguientes ya sea durante el embarazo, trabajo de parto, nacimiento o durante los primeros 28 días posteriores al nacimiento: muerte, hemorragia (pérdida de sangre documentada de  $\geq 1500$  cc, requerimiento de transfusión de sangre, o necesidad de dilación/curetaje o extracción manual de la placenta después del parto); laparotomía (excluyendo la cesárea o ligadura de trompas); lesión del tracto genital (histerectomía, hematoma vulvar o perineal que requiera evacuación, hematoma sintomático del ligamento ancho confirmado por ultrasonido, TC o IRM), daño intraoperatorio en vejiga, uréter o intestino que requiera reparación, fístula que comprometa el tracto genital, desgarramiento perineal de 3<sup>er</sup> o 4<sup>to</sup> grado que comprometa al esfínter anal y/o la mucosa); tromboembolia (trombosis de venas profundas, tromboflebitis, o embolia pulmonar) que requieran terapia anticoagulante; infección sistémica (temperatura de 38.5° C o más elevada en 2 o más ocasiones con una diferencia de 24 horas no incluyendo las primeras 24 horas, o neumonía [confirmada por Rx], o sepsis [confirmada por cultivos de sangre]; enfermedades que implican riesgo de muerte (ej: síndrome de distrés respiratorio agudo en la madre, embolia del líquido amniótico, coagulación intravascular diseminada, obstrucción intestinal, íleo paralítico [que requiera succión nasogástrica]); o infección de herida (que requiera prolongación de la estadía en el hospital, readmisión al hospital o tratamiento repetido ambulatorio), dehiscencia, o colapso, u otra complicación grave en la madre.

*e) presentación no cefálica al momento del nacimiento*

f) *dolor experimentado durante la VCE*: se pedirá a las mujeres que reciban la VCE que completen una escala visual análoga inmediatamente después del procedimiento, con el objeto de medir el dolor experimentado durante la VCE.

g) *visión de las mujeres*: La satisfacción materna se determinará utilizando un cuestionario estructurado que les preguntará a las mujeres si, en un embarazo futuro, recurrirían al mismo abordaje para modificar la posición de nalgas sus bebés tal como se hizo en este estudio, y si recomendarían este abordaje a una amiga cuyo bebé se presentara de nalgas. Se les pedirá información adicional a las mujeres vinculada a qué les gusto o les disgustó de la VCE en general, y en particular sobre el momento del procedimiento. También se les preguntará sobre sus sensaciones relacionadas con el hecho de haber participado en un estudio de investigación.

h) *costos de salud*: se planea un análisis de costos para los centros canadienses que toman parte en este estudio, usando una perspectiva del ministerio de salud para determinar si comenzar la VCE en forma temprana dará por resultado una disminución del índice de cesáreas y de los costos de salud. Se describe esta evaluación más adelante, en la Sección 2.10.1.

## **2.9 ¿Cómo se medirán las medidas de resultados en el seguimiento?**

La información perteneciente a cesárea, nacimiento pretérmino, forma de presentación al momento del nacimiento, resultados perinatales y neonatales, resultados maternos y complicaciones fetales severas serán extraídas de los registros médicos de las mujeres. Se contactará a las mujeres durante los primeros 28 días después del nacimiento por teléfono, o mediante visita clínica o domiciliaria, con el objeto de confirmar que ellas y sus bebés estén en buena salud. A todas las participantes se les pedirá que completen un cuestionario estructurado en los primeros días del posparto, ya sea antes del alta o por teléfono, para determinar la satisfacción con el abordaje del cuidado recibido.

## **2.10 ¿Se abordarán temas de investigación de los servicios de salud?**

2.10.1 Evaluación económica La hipótesis económica para el estudio es que una política de comienzo temprano de la VCE resultará en una reducción del índice de cesáreas y, por consiguiente, de los costos de salud. Así, se planifica un análisis de costos para los centros canadienses que toman parte de este estudio, usando una perspectiva de ministerio de salud. Al adicionar un componente de costo a la evaluación de las intervenciones posibilitará que los generadores de políticas juzguen los méritos relativos de una intervención por encima de las otras. La evaluación de costos incluirá la determinación de los recursos que se consumen y los precios unitarios de los mismos. Las estimaciones de los precios unitarios se combinarán con información sobre el uso del recurso para todos los participantes del estudio. Los recursos consumidos en cada grupo de intervención de la VCE 2 Temprana serán recolectados en los formularios de informe de casos clínicos. La estimación de los precios unitarios en este estudio se obtendrá de una muestra de los centros canadienses participantes. Para el Estudio de VCE Temprana, la muestra consistirá de seis hospitales (tres hospitales de comunidad más pequeños y tres hospitales-escuela más grandes).

La estimación del precio unitario dentro de cada hospital implicará dos etapas. Primero, las estimaciones de honorarios profesionales para visitas médicas a pacientes ambulatorios, procedimientos de VCE, visitas hospitalarias diarias, anestesia, y operaciones quirúrgicas, se obtendrán directamente de cada departamento/ministerio apropiado de salud (pago efectuado por terceros). Se les pedirá a los expertos en salud locales de salud que contribuyan para identificar de los honorarios más apropiados para cada servicio o curso de tratamiento. Segundo, como las tarifas hospitalarias existentes *per diem* son inadecuadas a los fines de obtener costos detallados, se desarrollarán los modelos de costos hospitalarios para cada hospital. Estos modelos serán construidos con la ayuda y cooperación de los departamentos de finanzas y gerenciamiento de los hospitales. Los modelos se diseñarán de manera tal que estimen los gastos directos del departamento, pero incluirá también una parte de los gastos generales del hospital. Las estimaciones de precio hospitalario unitario que excluyen los costos hospitalarios generales, pueden subestimar sustancialmente los “verdaderos” costos de los servicios hospitalarios. Es por esta razón que se realizará un esfuerzo considerable para desarrollar modelos de costos hospitalarios confiables y exactos. Las estimaciones de los precios unitarios

se combinarán con la información referida a la utilización de recursos para todos los participantes del estudio.

2.10.2 Otros temas de investigación de los servicios de salud. La satisfacción de las mujeres con la intervención y participación en el estudio será evaluada tal como se describe en 2.8.3 (g).

### **2.11 ¿Cuál es el tamaño propuesto de la muestra?**

Estimamos que el índice de cesáreas en el grupo de VCE tardía será del 65%. Este índice es algo más bajo que el que encontramos en el grupo de VCE tardía del Estudio Piloto de VCE temprana (71.6%) (donde las nulíparas fueron incluidas sólo si tenían un feto en franca posición de nalgas) porque en el Estudio de VCE 2 Temprana propusimos incluir mujeres nulíparas y multíparas con cualquier presentación de nalgas. Esto debería dar por resultado un índice de éxito ligeramente superior con la VCE en el grupo de VCE tardía, disminuyendo así el índice de cesáreas en este grupo.

Para determinar qué porcentaje será considerado como una disminución clínicamente importante de los índices de cesárea con la VCE temprana, llevamos adelante una encuesta de investigadores *in situ* para determinar cuál es la disminución mínima en los índices de cesáreas con la cual cambiarían su práctica clínica. Los resultados de la encuesta mostraron que el 92% de los médicos cambiarían su práctica sobre la base de una reducción de las cesáreas de un 10%, y que el 52% cambiaría su práctica sobre la base de una reducción de las cesáreas menor al 10% [rango 1%-8%; mediana 5%]. Basándonos en estos hallazgos, deseamos que el tamaño de la muestra sea adecuado para detectar un 8% de reducción en los índices de cesáreas, desde el 65% en el grupo de VCE tardía al 57% en el grupo de VCE temprana, si existiera dicha reducción. Con un tamaño de muestra de 610/grupo (total = 1220), tendremos un poder del 80% de descubrir una reducción del 8% en el índice de cesáreas desde del 65% en el grupo tardío al 57% en el grupo temprano, error  $\alpha$  de 0.05 (2 – cola). Con una reducción del 8% en el índice de cesáreas, 12-13 mujeres necesitarían tener una VCE temprana en vez de recibirla a término para poder evitar 1 cesárea. O sea, el número que se necesita tratar (NNT) para prevenir 1 cesárea sería de 12.5

La tasa de partos pretérmino entre el grupo de VCE tardía en el Estudio Piloto de VCE Temprana fue de 6%. Con una muestra de 1220 en el Estudio propuesto, tendremos un poder >70% para detectar un incremento clínicamente importante desde el 6% al 10%, y >90% para detectar un incremento desde el 6% al 12% en el índice de partos pretérmino (error  $\alpha$  de 0.05 [dos colas]), si tal incremento existiera. El Estudio también será capaz de examinar cambios mayores en otros resultados clínicos, por ejemplo, tendremos un poder >85% para detectar un triple incremento en el índice de mortalidad perinatal/neonatal y morbilidad neonatal severa desde 1.6% a 4.8% (basados en la diferencia de un resultado similar encontrado en el *Term Breech Trial*). El Estudio no tiene poder para detectar cambios pequeños. Dado que estamos proponiendo reclutar mujeres a una edad gestacional más temprana para facilitar el registro de los procedimientos, estimamos que los índices de versión cefálica espontánea, desarrollo de una contraindicación, o mujeres que declinan antes del procedimiento en el grupo de VCE temprana alcanzará tanto como del 20%. Por consiguiente hemos incrementado el tamaño de la muestra en un 20% para dar cuenta de esto. *El tamaño final de la muestra es, por lo tanto, de 730/grupo o un total de 1460 mujeres.*

Basados en nuestra experiencia con el Ensayo Piloto de VCE Temprana, estimamos que el no cumplimiento con el protocolo del ensayo y las pérdidas durante el seguimiento será baja (<1%).

**Tabla 1. Cálculos del poder para tamaños de efecto variables;  
tamaño de la muestra = 610\*/grupo; error  $\alpha$  (2 – colas) = 0.05**

<b>Resultado</b>	<b>Indices en el Grupo Tardía</b>	<b>en el VCE</b>	<b>Indices en el Grupo de VCE Temprana</b>	<b>Poder</b>
<b>C (Cesárea)</b>	<b>65%</b>		<b>60%</b>	<b>44 %</b>
			<b>57%</b>	<b>80%</b>
			<b>55%</b>	<b>95 %</b>
<b>Nacimiento pretérmino</b>	<b>6%</b>		<b>10%</b>	<b>73 %</b>
			<b>11%</b>	<b>88%</b>
			<b>12%</b>	<b>96%</b>
<b>Mortalidad peri/neonatal o morbilidad neonatal severa</b>	<b>1.6%</b>		<b>3.2%</b>	<b>45%</b>
			<b>4.8%</b>	<b>89%</b>

\* Este tamaño de muestra fue calculado como para incluir corrección por continuidad

### **2.12 ¿Cuál es el índice de reclutamiento planeado?**

Luego de haber consultado con colaboradores, se realizaron modificaciones al protocolo del Ensayo de VCE 2 Temprana para facilitar el reclutamiento. Estas modificaciones comprendieron un reclutamiento más temprano, a las 33 semanas de gestación (versus 34 semanas en el Piloto); dejando pasar hasta 7 días entre el ultrasonido inicial y la randomización (versus 4 días en el Piloto), y dejando pasar hasta 7 días entre el reclutamiento y el procedimiento de VCE temprana si la mujer fue asignada al grupo de VCE temprana (versus 4 días en el Piloto). Además, se alentará a los centros a que establezcan un abordaje sistemático al *screening* buscando presentaciones de nalgas en las semanas 32-35 de gestación para asegurarnos de que se detectan las presentaciones de nalgas durante la edad gestacional apropiada para los criterios de elegibilidad. Esperamos que los índices de reclutamiento sean mayores en este ensayo que en el Piloto, pero debido a que hay una tendencia a sobreestimar los índices de reclutamiento<sup>51</sup>, hemos calculado el índice de reclutamiento para el Ensayo de VCE 2 Temprana basándonos en el índice real de reclutamiento del Piloto que fuera del 0.25% de todos los nacimientos. Ochenta centros acordaron participar en el Ensayo de VCE 2 Temprana, con un índice acumulativo de nacimientos de más de 300.000 por año. Basándonos en los nacimientos anuales en los centros y en el índice de reclutamiento del Piloto, estimamos que se reclutarán 750 mujeres por año. También supusimos que el reclutamiento empezará lentamente en algunos centros, dado que no todos estarán listos para reclutar en cuanto el Centro de Coordinación de Datos pueda abrir el Ensayo de VCE 2 Temprana para el reclutamiento en general, y que no todos los centros probarán, en última instancia, ser exitosos con el reclutamiento. Por lo tanto, estimamos que podremos reclutar 1460 mujeres en un período de 30 meses (2,5 años)

### **2.13 ¿Hay probabilidad de que se presenten problemas con el cumplimiento?**

El cumplimiento con el protocolo del Ensayo Piloto de VCE Temprana fue excelente. Sin embargo, controlaremos trimestralmente el cumplimiento con el momento de los procedimientos de VCE en los 2 grupos randomizados, tanto para el estudio en total como por centro. Si aparecen problemas, trabajaremos con los centros para resolverlos.

### **2.14 ¿Cuál es el índice probable de pérdida en el seguimiento?**

Las mujeres enroladas en el estudio serán seguidas desde las 33 semanas de gestación hasta 28 días después del parto. Es improbable que las mujeres se muden inesperadamente durante este período, y las mujeres que sepan que se van a mudar a un centro no involucrado en el estudio antes del parto no serán invitadas a participar. Todo el esfuerzo estará puesto en obtener toda la información de resultados de todas las mujeres enroladas en el estudio. En el Ensayo Piloto de VCE Temprana, solamente se perdió 1/233 (0.4%) en el seguimiento, y en el *Term Breech Trial*, que reclutó mujeres de 121 centros de todo el mundo, sólo se perdieron

5/2088 (0.2%) del seguimiento de los resultados principales. Esperamos una pérdida mínima en el seguimiento de los resultados principales en este estudio.

### **2.15 ¿Cuántos centros estarán involucrados?**

La amplia muestra requerida para contestar adecuadamente las cuestiones de la investigación necesitará un reclutamiento de 80 centros por lo menos (ver Sección 2.11), y requerirá colaboración internacional para completar el ensayo adecuadamente. De los 80 centros que manifestaron interés en tomar parte, la mayoría son de Canadá o de otros países con sistemas similares de cuidados obstétricos. Si además de los centros que expresaron su interés, hay otros centros deseosos de participar, los alentamos a sumarse al estudio para estar en condiciones de completar el tamaño de la muestra en un período de tiempo lo más breve posible y minimizar los costos del ensayo.

### **2.16 ¿Cuáles son los tipos de análisis y de frecuencia propuestos?**

2.16.1 Análisis intermedio Se llevarán a cabo dos análisis intermedios de seguridad planeados después de haber recibido los datos completos de las primeras 500 mujeres randomizadas, y nuevamente luego de haber recibido datos completos de 900 mujeres randomizadas, para asegurar que la intervención no esté asociada con un incremento del riesgo de cesárea, nacimiento pretérmino, mortalidad neonatal o morbilidad neonatal severa. Los índices de cesárea, nacimiento pretérmino, mortalidad peri o neonatal y morbilidad neonatal severa serán comparados en los 2 grupos randomizados, y revisados por un Directorio de Monitoreo y Seguridad de Datos (Data Safety and Monitoring Board -DSMB) independiente, ciego a la asignación grupal. Si hay un incremento significativo de cualquiera de estos resultados en  $p < 0.005$  (1-cola) en el grupo de VCE temprana, el estudio será interrumpido. Pero no será interrumpido tempranamente si se encuentra una reducción en el índice de cesáreas. Esto se debe a que será necesario tener la muestra completa para confiar en que se han eliminado los incrementos importantes del parto pretérmino.

2.16.2 Análisis final Se llevará a cabo un análisis de intención de recibir tratamiento. Se analizará descriptivamente la información básica de las mujeres y sus embarazos en los 2 grupos. Los índices de resultados primarios y secundarios (cesáreas y nacimientos pretérmino  $< 37^{0/7}$  semanas) serán comparados en los dos grupos utilizando el test exacto de Fischer para tablas 2 x 2. Si hay diferencias entre grupos en variables que confunden (presentación franca de nalgas, edad gestacional al momento de la randomización, índice de mortalidad perinatal nacional [PMR] del país), las mismas serán controladas mediante un análisis de regresión logística. Como el Estudio de ECV 2 Temprana estratificará de acuerdo a la cantidad de partos en el momento de la randomización, anticipamos que esta variable no diferirá entre los grupos. Un valor de  $p < 0.05$  (2-colas) indicará significación estadística para los resultados primarios y secundarios. Los índices de otros resultados (admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales  $\geq 24$  horas, mortalidad peri y neonatal o morbilidad neonatal severa, complicaciones fetales severas, muerte materna o morbilidad materna severa, presentación no cefálica al momento del nacimiento, y la visión de las mujeres) también serán comparados entre los dos grupos usando el test exacto de Fischer para tablas 2 x 2. El dolor experimentado durante la primera VCE será comparada entre los grupos por medio del test t de Student. Un valor  $p < 0.01$  (2-colas) indicará significación estadística para estos otros resultados. También se utilizarán los riesgos relativos y los intervalos de confianza apropiados para informar los efectos de la intervención sobre cada resultado.

2.16.3 Análisis de los subgrupos A los efectos de generar una hipótesis, se utilizarán análisis de regresión logística para testear las interacciones entre las características básicas (paridad [0 vs.  $\geq 1$ ]), tipo de presentación de nalgas [franca versus no franca], edad gestacional al momento de la randomización [33 - 34 semanas versus 35 semanas], el índice de mortalidad perinatal nacional del país [ $\leq 20/1000$  vs.  $> 20/1000$ ] y el grupo de tratamiento para los resultados primarios y secundarios (C y nacimiento pretérmino).



## **GERENCIAMIENTO DEL ESTUDIO**

### **3.1 Disposiciones para un gerenciamiento día a día del estudio**

El estudio será gerenciado de día a día por un pequeño grupo de trabajo que incluirá a Hutton y el personal del estudio en el Centro Clínico de Coordinación en la Universidad de Columbia Británica (UBC), así como a Hannah, Hewson y el Personal de Estudio en el Centro de Coordinación de Datos en el MIRU. Este grupo se reunirá semanalmente mediante teleconferencia. Se transmitirá la información básica al Centro de Coordinación de Datos durante el llamado telefónico de randomización. Los resultados y otros datos serán recolectados en formularios en papel de NCR y se los remitirá al Centro de Coordinación de Datos. Los datos serán escaneados en un sistema de manejo de datos TELEform™. Los controles lógicos y de rango verificarán la exactitud de los datos. Los formularios de datos con errores o información faltante serán devueltos a los centros clínicos para ser corregidos y/o completados.

### **3.2 El rol de cada aspirante**

Hutton es el Investigador Principal y el responsable del avance y la finalización en término del estudio. Hutton, Delisle, Carson, Natale, Pollard, Ross y Windrim son responsables de responder las preguntas clínicas, visitar los sitios y de alentar el reclutamiento, el cumplimiento del protocolo y la recolección de datos exactos y completos. Hannah es responsable del trabajo del Centro de Coordinación de Datos, y de brindar consejo basándose en la experiencia previa en la coordinación de Estudios Controlados Randomizados multicéntricos. Hutton se responsabiliza por la distribución de fondos y la administración del estudio. Dunn y Ohlsson son responsables de brindar consejos sobre resultados neonatales. Hutton, Hannah, y Willan son responsables de los análisis estadísticos. Hutton, Hannah, y Gafni son responsables de los análisis económicos. Todos los aspirantes son responsables de colaborar con los esfuerzos de reclutamiento, incluyendo la participación en reuniones de colaboradores, ya que son defensores del estudio a nivel local, nacional e internacional, de visitar centros de colaboración y de asistir a congresos científicos para presentar los resultados del estudio cuando sea apropiado.

### **3.3 El Comité de Conducción y el DSMB**

El Comité de Conducción es responsable de la conducción del estudio. El Comité de Conducción, que incluye a todos los aspirantes, al Gerente de Investigación del MIRU (Hewson) y al Personal del Estudio, se reúne cada 2-3 meses. El DSMB para los estudios del MIRU será responsable de la revisión de los análisis intermedios y de recomendar la terminación temprana del estudio, si fuera necesario, al Comité de Conducción. El DSMB incluye, en el presente, al Dr. Michael Bracken, Profesor del Departamento de Epidemiología y Salud Pública, Escuela de Medicina de Yale University (presidente); Dra. Lelia Duley, del Centro de Recursos para Estudios Randomizados, Departamento Nuffield de Medicina Clínica, Departamento de Medicina Clínica, Universidad de Oxford; Dr. Jon Tyson, Profesor, Departamento de Pediatría, Universidad de Texas, Centro de Ciencias de la Salud en Dallas; Prof. Allan Donner, Presidente del Departamento de Epidemiología y Bioestadística de la Universidad de Western Ontario; y Dra. Patricia Crowley, Hospital de Mujeres Coombe y Trinity College, Dublín. El estudio será llevado a cabo siguiendo las pautas de la Buena Práctica Clínica.<sup>52</sup>

#### 4. REFERENCIAS

1. Turnbull DA, Wilkinson C, Yaser A, Carty V, Svigos JM, Robinson JS. Women's role and satisfaction in the decision to have a caesarean section. *MJA* 1999;170:580-3.
2. Geary M, Fanagan M, Boylan P. Maternal satisfaction with management in labour and preference for mode of delivery. *J Perinat Med* 1997;25(5):433-9.
3. Hildingsson I, Radestad I, Rubertsson C, Waldenström U. Few women wish to be delivered by caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:618-23.
4. Gamble JA, Creedy DK. Women's request for a cesarean section: a critique of the literature. *Birth* 2000;27(4):256-63.
5. Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, Hodnett ED, Saigal S, Willan AR for the Term Breech Trial Collaborative Group. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. *The Lancet* 2000;356:1375-83.
6. Lumley J. Any room left for disagreement about assisting breech births at term? *Lancet* 2000; 356:1368-9.
7. Shennan A, Bewley S. How to manage term breech deliveries. *Br Med J* 2001;323:244-5.
8. Hofmeyr GJ, Hannah ME. Planned caesarean section for term breech delivery (Cochrane Review). En *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
9. Hutton EK, Hannah ME, Barrett J. Use of external cephalic version for breech pregnancy and mode of delivery for breech and twin pregnancy: A survey of Canadian practitioners. *J Obstet Gynaecol Canada* 2002;24(10):804-10.
10. Minkoff H, Chervenak FA. Elective primary cesarean delivery. *N Engl J Med* 2003;384(10):946-50.
11. Hall MH, Bewley S. Maternal mortality and mode of delivery. *Lancet* 1999;354:776.
12. Cooper GM, Lewis G, Neilson J. Editorial: Confidential enquiries into maternal deaths, 1997-1999. *Br J Anaesth* 2002;89(3):369-72.
13. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ* 2001;322:1089-94.
14. Health Canada. Canadian Perinatal Surveillance System: Canadian perinatal health report, 2000. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada, 2000.
15. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Martin DP, Easterling TR. Association between method of delivery and maternal rehospitalization. *JAMA* 2000;283:2411-6.
16. LaSala AP, Berkeley AS. Primary cesarean section and subsequent fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:379-83.
17. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, Santos-Ramos R, Twickler DM. Persistence of placenta previa according to gestational age at ultrasound. *Obstet Gynecol* 2002;99(5 Pt 1):692-7.
18. Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP. First-birth cesarean and placental abruption or previa at second birth. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 1):765-9.
19. Gilliam M, Rosenberg D, Davis F. The likelihood of placenta previa with greater number of cesarean deliveries and higher parity. *Obstet Gynecol* 2002;99(6):976-80.
20. Health Canada. Canadian Perinatal Surveillance System: Canadian perinatal health report, 2000. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada, 2000.
21. 2000-2001 Canadian institute for Health Information, Reports for Health System Performance, online reports <http://secure.cihi.ca/hirpt/jsp/HIDispatcher.jsp>
22. Walker R, Turnbull D, Wilkinson C. Strategies to address global cesarean section rates: a review of the evidence. *Birth* 2002;29(1):28-39.
23. Hofmeyr GJ, Kulier R. External cephalic version for breech presentation at term (Cochrane Review). En *The Cochrane Library*, Número 3, 2003. Oxford: Update Software.

- <sup>24</sup>. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) (2001) The management of breech presentation. Green top guidelines no.20, April. London, RCOG.
- <sup>25</sup>. Hutton EK, Hannah ME, Amankwah K, Kaufman K, Hodnett ED. External cephalic version (ECV) and the Early ECV Trial. *J Soc Obstet Gynecol Can* 1999;21(14):1316-26.
- <sup>26</sup>. Hutton EK, Kaufman K, Hodnett E, Amankwah K, Hewson SA, McKay D, Szalai JP, Hannah ME for the Early External Cephalic Version Trial Group. External cephalic version beginning at 34 weeks gestation versus 37 weeks gestation: a randomized multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:245-54.
- <sup>27</sup>. Hofmeyr GJ. Effect of external cephalic version in late pregnancy on breech presentation and caesarean section rate: a controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 1983;90:392-9.
- <sup>28</sup>. Mahomed K, Seeras R, Coulson R. External cephalic version at term. A randomised controlled trial using tocolysis. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:8-13.
- <sup>29</sup>. Hofmeyr GJ, Sadan O, Myer IG, Galal KC, Simko G. External cephalic version and spontaneous version rates: ethnic and other determinants. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93:13-6.
- <sup>30</sup>. Brocks V, Philipsen T, Secher NJ. A randomized trial of external cephalic version with tocolysis in late pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1984;91:653-6.
- <sup>31</sup>. Van de Pavert R, Gravenhorst JB, Keirse MJNC. Value of external version in breech presentation at term. *Ned Tijdschr Geneesk* 1990;134(46):2245-8.
- <sup>32</sup>. Van Dorsten JP, Schiffrin BS, Wallace RL. Randomized control trial of external cephalic version with tocolysis in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:417-24.
- <sup>33</sup>. Westgren M, Edvall H, Nordstrom L, Svalenius E. Spontaneous cephalic version of breech presentation in the last trimester. *Br J Obstet Gynecol* 1985;92:19-22.
- <sup>34</sup>. Healy M, Porter R, Galimberti A. Introducing external cephalic version at 36 weeks or more in a district general hospital: a review and an audit. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1073-9.
- <sup>35</sup>. Myerscough P. Commentary: The practice of external cephalic version. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:1043-5.
- <sup>36</sup>. Stedman CM. Discussion: Kornman MT, Kimball KT, Reeves KO. Preterm external cephalic version in an outpatient environment. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1738.
- <sup>37</sup>. Hofmeyr GJ. Interventions to help external cephalic version for breech presentation at term (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
- <sup>38</sup>. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labour: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94:869-77.
- <sup>39</sup>. Hofmeyr GJ. External cephalic version for breech presentation at before term (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
- <sup>40</sup>. Brosset A. The value of prophylactic external version in cases of breech presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1956;35:555-62.
- <sup>41</sup>. Kasule J, Chimbira THK, Brown I. Controlled trial of external cephalic version. *Br J Obstet Gynecol* 1985;92:14-8.
- <sup>42</sup>. Mensink WFA, Huisjes HJ. Is external version useful in breech presentation? *Ned T Geneesk* 1980; 124(43):1828-31.
- <sup>43</sup>. Hickok DE, Gordon DC, Milberg JA, Williams MA, Daling JR. The frequency of breech presentation by gestational age at birth: a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166: 851-2.
- <sup>44</sup>. Scheer K, Nubar J. Variation of fetal presentation with gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125(2):269-70.
- <sup>45</sup>. Sorensen T, Hasch E, Lange A. Fetal presentation during pregnancy. *The Lancet* 1979;2(ii): 477.
- <sup>46</sup>. Hughey MJ. Fetal position during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:885-6.
- <sup>47</sup>. Lau TK, Stock A, Rogers M. Fetomaternal haemorrhage after external cephalic version at term. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1995;35(2):173-4.

- <sup>48</sup>. Cardini F, Weixin H. Moxibustion for correction of breech presentation, a randomised controlled trial. JAMA 1998;280(18):1580-4.
- <sup>49</sup>. Su M, McLeod L, Ross S, Willan A, Hannah WJ, Hutton E, Hewson S, Hannah ME- for the Term Breech Trial Collaborative Group. Factors associated with adverse perinatal outcome in the Term Breech Trial. Am J Obstet Gynecol 2003;189:740-5.
- <sup>50</sup>. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R for the Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. JAMA2000;284:843-9.
- <sup>51</sup>. Spilker B, Cramer JA. Patient recruitment in clinical trials. Raven Press: New York, 1992.
- <sup>52</sup>. *Good Clinical Practice: Consolidated Guideline. Minister of Health, Ottawa, 1997.*