



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID



# EVOLUCIÓN GESTACIONAL DE LAS METRORRAGIAS DEL PRIMER TRIMESTRE

*TRABAJO FIN DE MASTER: Investigación en  
Ciencias de la Salud.*

Sergio Gutiérrez García

Tutor: Julio Gobernado Tejedor.

Manuel Garrosa García.

# 1. ÍNDICE

•	Introducción .....	1
	- Evolución de las gestaciones que cursan con metrorragia del 1TM....	4
	a) Pérdida gestacional .....	4
	b) Patología gestacional.....	5
•	Justificación.....	12
•	Objetivos.....	14
•	Material y métodos .....	16
	- Diseño del estudio.....	16
	- Población de estudio.....	16
	- Recopilación de datos.....	17
	- Variables estudiadas .....	19
	- Definición de variables .....	20
	- Análisis estadístico .....	21
•	Estado actual .....	22
•	Anexo 1 .....	24
•	Bibliografía .....	25

## **2. ABREVIATURAS**

<b>AA:</b>	Amenaza de aborto.
<b>APP:</b>	Amenaza de parto prematuro.
<b>CIR:</b>	Retraso de crecimiento intrauterino.
<b>EHE:</b>	Estados hipertensivos del embarazo.
<b>PP:</b>	Parto prematuro.
<b>RPM:</b>	Rotura prematura de membranas.
<b>SEGO:</b>	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
<b>SG:</b>	Semanas de gestación.

### 3. INTRODUCCIÓN

Se entiende por hemorragia durante el embarazo todo aquel sangrado que se produzca a través de la vagina en cualquier momento del mismo. La *metrorragia del primer trimestre* viene definida como el sangrado vaginal que se produce durante las primeras 12 semanas de gestación.

El sangrado vaginal durante el primer trimestre complica casi al 25% (1) de las gestaciones, variando del 10 al 30% según las series seleccionadas (2-5). Todo sangrado durante el primer trimestre del embarazo es patológico, pese a ser bastante habitual, y por tanto habrá que estudiar las causas subyacentes a éste, que van a ser fundamentalmente cuatro: aborto en sus distintas modalidades, enfermedad trofoblástica, embarazo ectópico y amenaza de aborto, que engloba todo sangrado que no aparece etiquetado en ninguna de las anteriores

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) considera aborto a la expulsión o extracción de su madre de un embrión o de un feto de menos de 500gramos de peso (aproximadamente 22 semanas completas de embarazo) o de otro producto de gestación de cualquier peso o edad gestacional absolutamente inviable (por ejemplo, huevo no embrionado, mola hidatiforme, etc) independientemente de si hay o no evidencia de vida o si el aborto fue espontáneo o provocado. Sin embargo, en esta definición debe tenerse en cuenta que en ocasiones un recién nacido presenta al nacer un peso <500 gr que puede inicialmente sobrevivir y posteriormente fallecer en una unidad neonatal, debiéndose registrar como mortalidad neonatal con independencia de que el peso haya sido inferior a 500 gramos.

Conocemos que aproximadamente el **aborto clínico** se produce entre el 10-20% de los embarazos (6), siendo la mayoría preclínicos (aproximadamente un 60%) y por lo general el 85% acontecen antes de la 12 semana de gestación (aborto precoz) (7). Si la gestación llega a la séptima semana con una ecografía normal, la probabilidad de aborto espontáneo es muy baja, inferior al 5% de todos los abortos.

La etiología del aborto suele ser casi siempre desconocida, conociéndose una larga serie de factores implicados en su producción, tanto maternos y embrionarios (8) que constituyen la mayor parte de los abortos espontáneos; maternos por enfermedades sistémicas o infecciosas; ambientales.

La sintomatología más frecuente en un aborto espontáneo es el sangrado vaginal y el dolor hipogástrico en el contexto de una historia de amenorrea.

En la **amenaza de aborto** el síntoma más habitual es el sangrado vaginal procedente de cavidad uterina, generalmente escasa, de color rojo brillante o pardo, que puede ser intermitente, casi siempre indoloro o acompañado de un leve dolor hipogástrico tipo cólico similar al dolor menstrual, cursando antes de la semana 22 de gestación. En la exploración clínica encontraremos un cérvix uterino cerrado y formado, sin evidenciarse la expulsión de productos de la concepción y un tamaño uterino apropiado para la edad de gestación, siendo la actividad cardiaca fetal detectable por ecografía transvaginal (obligatoria ante cualquier embarazada con sospecha de aborto) o examen doppler si la gestación es lo suficientemente avanzada, sin objetivarse otros hallazgos de interés en dicha prueba.

El **embarazo ectópico** viene definido como la implantación del embrión fuera de la cavidad endometrial uterina. Como lo usual es que el ectópico ocurra fuera del útero, se le llama también embarazo extrauterino, pero puede haber casos de embarazo ectópico cervical, o localizados en la saculación diverticular de una cicatriz de cesárea previa. La incidencia ha aumentado en las últimas décadas hasta alcanzar el 1-2%, pareciendo haberse estabilizado las cifras en los últimos años. Pese al incremento de la incidencia, la mortalidad a descendido, pero aún hoy en día se considera como la segunda causa de muerte materna (por detrás de la hemorragia puerperal) y la primera durante el primer trimestre del embarazo (80-90% de los fallecimientos).

La presentación clínica del embarazo ectópico (EE) ha cambiado considerablemente en los últimos años debido a la mejora de los métodos diagnósticos, que han permitido la detección del EE en fases cada vez más precoces, incluso asintomáticas. La triada clásica sería el dolor abdominal brusco intenso en hemiabdomen inferior, siendo el síntoma más frecuente, acompañado de sangrado vaginal y amenorrea. Esta triada está presente únicamente en el 50% de las pacientes con un EE.

La **enfermedad trofoblástica** es la consecuencia de una alteración genética caracterizada por la degeneración hidrópica y el edema del estroma vellositario y la proliferación del epitelio trofoblástico. La mola vesicular generalmente queda localizada en la cavidad uterina y sigue una evolución benigna, pero ocasionalmente las células de la mola invaden el miometrio o incluso son transportadas por la sangre a distancia, que es lo que se conoce como mola invasora.

La mola hidatídica es la más frecuente de todas las neoplasias trofoblásticas gestacionales. Su incidencia es variable en las distintas localizaciones geográficas (1/125 parto en México a 1/1200-1500 parto en España). Repite en aproximadamente el 5% de embarazos anteriores.

La hemorragia genital es el síntoma más frecuente (97%). La expulsión de vesícula de la mola es un signo patognomónico de embarazo molar que se describen como “pequeños quistes”, “lágrimas” o “perlas”, pero resulta ser un signo tardío e infrecuente. Ocasionalmente la metrorragia se acompaña de dolor en hipogastrio. Las náuseas, vómitos e incluso hiperémesis gravídica están presentes en aproximadamente el 30% de los casos y se deben a niveles muy elevados de  $\beta$ -HCG.

## **EVOLUCIÓN DE LAS GESTACIONES QUE CURSAN CON METRORRAGIA DEL PRIMER TRIMESTRE**

Conocidos los diagnósticos diferenciales en la metrorragia del primer trimestre debemos saber que pese a ser un diagnóstico frecuente la evolución no siempre es desfavorable (9).

### **1. Pérdida gestacional.**

Actualmente pese a existir una débil asociación entre la amenaza de aborto y el aborto consumado en cualquiera de sus vertientes (diferido, completo o incompleto), existen pocos trabajos que estudien las características específicas del sangrado y su relación con la finalización de la gestación en un momento precoz de ésta (8), además de tratarse de trabajos de investigación antiguos, la mayoría de más de 15-20 años. Asimismo estos estudios no han examinado cuidadosamente las características de la metrorragia y por ello es difícil documentar los patrones de sangrado, especialmente en los estadios precoces de la gestación, no permitiendo diferenciar los riesgos inherentes a cada una de los distintos tipos de hemorragia genital.

Hoy conocemos que aquellas hemorragias escasas, de color claro y corta duración se asocian con una mucha menor tasa de aborto, sin embargo, si esta es de un color rojo intenso, abundante o de larga duración se asociará con una mayor posibilidad de pérdida de la gestación (9). Paralelamente a estos hallazgos, estudios principalmente retrospectivos han demostrado que el resultado del embarazo es generalmente favorable en los casos de amenaza de aborto en los que se objetivaba con la ecografía transvaginal vitalidad en el feto, es decir, latido cardíaco (8).

Otro hecho importante es el momento en el que se produzca la amenaza de aborto. La mayor parte de los estudios cifran las 7 semanas de amenorrea como el periodo en el que se producen la mayor parte de los abortos espontáneos, mostrando incluso algunos estudios que a partir de las 11-12 semanas de gestación prácticamente el 100% de las mujeres tienen un hijo nacido vivo (8).

Numerosos autores han reparado en que nos encontramos en una sociedad desarrollada (la población esta cada vez más envejecida, habiendo pasado en casi medio siglo a una edad media en el momento del primer hijo de casi una década más, unido al aumento de la supervivencia en una cuantía similar) y por ello, las mujeres, acorde a lo que ocurre a su alrededor comienzan a plantearse el fenómeno de la maternidad cada vez más tardíamente motivo que impulsó a valorar la variable edad en estos trabajos. Los resultados parecen claros, la edad ha de ser considerada como un factor determinante (8) al evaluar el resultado del embarazo de una mujer que presente una amenaza de aborto.

## **2. Patología gestacional.**

Ya en el siglo pasado, en la década de los 80, se publicaron los primeros estudios observacionales (10) (11) (12) que mostraban una relación entre la metrorragia del primer trimestre y eventos adversos a lo largo de la gestación, aunque no fue hasta la década de los 90 cuando se comenzaron a publicar los primeros artículos con estudios bien realizados metodológicamente (13) (14). Hasta nuestros días son muchos los autores que demuestran claramente una asociación entre la amenaza de aborto y los eventos adversos durante el embarazo, tales como trastornos hipertensivos del embarazo, hemorragia anteparto, amenaza de parto prematuro, rotura prematura de membranas, desprendimiento de placenta, así alteraciones en los resultados perinatales como parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino y aumento de la morbimortalidad perinatal. Bien es cierto que otros autores no encuentran relación entre los hechos estudiados.

Pero no sólo se ha estudiado la incidencia de la amenaza de aborto en relación con la finalidad de la gestación, que no es otra que la consecución de un hijo vivo, si no que cada vez existen más estudios, actualmente incluso metanálisis (3) que valoran su posible relación con la patología materna y fetal.

Sin existir una definición establecida para el término "*patología materna*" podemos considerar ésta como toda aquella afectación que va a provocar repercusión inicialmente en la madre y sólo si se mantiene en el tiempo va a existir afectación



fetal. Entre estas incluimos la preeclampsia, la eclampsia, la HTA inducida por el embarazo, la metrorragia del segundo y tercer trimestre y la rotura prematura de membranas.

El término "*patología fetal*" va a incluir a todas aquellas circunstancias que van a generar potencialmente una afectación en el feto, tales como parto pretérmino, bajo peso al nacer, CIR, morbilidad perinatal, etc.

Dentro de la literatura las asociaciones más características son:

- **HTA inducida por el embarazo / Preeclampsia / eclampsia:** definimos la HTA en el embarazo cuando la TA sistólica es  $> 140$  mmHg y la TA diastólica es  $>90$  mmHg en dos tomas separadas al menos 6 horas, con la paciente idealmente en posición de sedestación y tras el descanso nocturno (15). La preeclampsia será la HTA que aparece más allá de las 20 semanas de gestación (si surge antes será HTA crónica) y que se acompaña de proteinuria (definida como más de  $>300$  mgr de proteínas). La eclampsia es la aparición en una paciente con preclampsia de convulsiones tipo gran mal no atribuible a otra causa. Parece no existir relación entre estas patologías y la amenaza de aborto, como indica Gong (16) y anteriormente corroborado en el metanálisis de Saraswat (3) en el que empleó catorce estudios (OR 0,99 IC 95% 0,84, 1,17), sin embargo Weiss (17), empleando 16504 pacientes, mostraba que si que existía relación, fundamentalmente si el sangrado durante el primer trimestre había sido claro y escaso (OR 1,4 IC 95% 1,1 - 1,8). Los mismos datos parecen derivarse de Bhattacharya (OR 3.3 IC 99% 2,6 - 4,6) (4).

- **Metrorragia del 2º -3er trimestre:** Existen pocos datos en conjunto, sobretodo de la metrorragia del segundo trimestre, en cambio, en el del tercero la cantidad de información disponible es mucho mayor. Cuando nos enfrentamos a una mujer que viene sangrando en el último trimestre de la gestación el diagnóstico diferencial consistirá fundamentalmente en

abruptio placentae, vasa previa o placenta previa. La placenta previa es la inserción placentaria por debajo de la presentación, ocluyendo o no el orificio cervical interno, y por tanto imposibilitar el parto vía vaginal si esto fuese así. El desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta constituye una de las mayores emergencias obstétricas en la actualidad, en la que hay que actuar con premura, pues puede acarrear consecuencias tanto para la madre, como para el feto, pero fundamentalmente para el segundo, pues se ve privado de forma instantánea del único aporte de oxígeno del que dispone. La vasa previa supone la colocación del cordón umbilical por delante de la presentación pudiendo generar hemorragia por como consecuencia del desgarro que se produce en este al dilatarse el cérvix. Finalmente una patología siempre a considerar en el tercer trimestre en el momento del parto frente a un sangrado, fundamentalmente cuando existan cicatrices miométricas es la rotura uterina. La mayor parte de las publicaciones parecen demostrar que las mujeres con una metrorragia del primer trimestre asocian mayor número de complicaciones en el último trimestre relacionadas con el sangrado, fundamentalmente desprendimiento prematuro de placenta (DPPNI) (3). Obed (13) (14) propone la placenta previa también dentro de esta asociación, con una probabilidad de algo más del doble que en la población control que estudió prospectivamente (2,41% en los 374 casos frente al 1% de incidencia en los 500 controles), algo más de la propuesta por Van Oppenraaij (1). Otros estudios, encuentran relacionan el número de episodios de manchado y el incremento del riesgo de DPPNI y placenta previa. Algunos autores como Schoenbaum (1980) (12), Thom (1992) (18) o Bhattacharya (4) refieren no haber encontrado diferencias entre estas patologías y un único episodio de manchado, aunque algunos de estos son ciertamente estudios con más de 20 años. Sin embargo, otros, encuentran asociación cuando se dan dos o más amenazas de aborto en la misma gestación, como describe Sheiner (19).

- **Rotura prematura de membranas (RPM):** Pese a que la definición correcta de la RPM sería la rotura de la bolsa amniótica que acontece antes de las 6 horas de producirse el parto, generalmente es aceptado llamar RPM a aquella que acontece antes del término de la gestación. Múltiples publicaciones, si no la mayoría, defienden que las pacientes que tuvieron un episodio de manchado en el inicio de la gestación van a tener más posibilidades de tener tener una RPM. El metaanálisis llevado a cabo por Saraswat (3) afirma esto aumentando el riesgo en casi dos veces (OR 1,78 IC 95% 1,28 – 2,48). Pero parece que los resultados tienen que ver con el tamaño de la muestra, pues pequeños estudios no encuentran diferencias, como por ejemplo El-Bastawissi (OR 1,8 IC 95% 0,7 – 4,4) (20) y otros (21,22), frente a las grandes series que sí parecen encontrar asociación, como Lykke (OR 1,18 IC 95% 1,01 – 1,37) (2) tanto en gestaciones a término como pretérmino.

- **Parto pretérmino:** consideramos parto prematuro a aquel que sucede antes del término de la gestación, situada a las 37 semanas + 0 días de la última regla. Como parece razonable, a medida que nos acerquemos al momento del término, los potenciales riesgos que derivan de la inmadurez del recién nacido van siendo menores, por ello, es de vital importancia reconocer todas aquellas situaciones que nos puedan aumentar el riesgo (o disminuirlo) de tener un niño prematuro. En nuestro medio, las unidades especiales para el tratamiento de los grandes prematuros consumen gran parte de los recursos sanitarios, así como en muchas ocasiones unos resultados que no alcanzan siquiera la categoría de subóptimos. Desde el punto de vista obstétrico, los nuevos fármacos encaminados a frenar la dinámica uterina en la gestante con una amenaza de parto prematuro, y pese a resultar muy eficaces, van a resultar muy costosos, posiblemente los más caros empleados en las unidades de obstetricia y entre los primeros en la farmacopea del hospital. Varios estudios avalan esta asociación (2–5,23–25), entre ellos una reciente publicación de este mismo año (26) que afirma inclusive que se asocia a mayor tasa de parto

pretérmino tardío frente al precoz, apareciendo cuando la hemorragia durante el primer trimestre ha sido abundante (OR ajustada = 2.40, IC 95% 1.18-4.88), roja (OR ajustada = 1.92 IC 95% 1.32-2.82) y de larga duración (OR ajustada 1.67, IC 95% 1.17-2.38). Además de corroborarse un mayor riesgo de parto prematuro si ya había antecedentes de ello en gestaciones anteriores (OR 1,85 vs. 1,78). Estudios con relativamente pequeño tamaño muestral como la de Johns (23), con 214 mujeres con amenaza de aborto y otras tantas con gestaciones de curso normal también llegaron a las mismas conclusiones (RR 2,29 IC 95% 1,4 – 4,6). Pese a que la mayor parte de los estudios relacionan la AA con la APP tardía, otros, como es el caso del trabajo retrospectivo danés de Lykke (2), que emplea 782287 embarazos, diferenciando primera y segunda gestación única encuentra un riesgo aumentado de PP en gestaciones precoces (20-27SG OR 3,32 IC 95% 2,63 – 4,19; 28-31SG OR 2,98 IC 95% 2,50 – 3,54; 32-36SG 1,65 IC 95% 1,55 – 1,77), similar a los hallazgos de Yang (25) que únicamente encontró asociación significativa en gestantes < 34sg. Smith relacionó el número de episodios de sangrado con la APP existiendo variaciones entre un único manchado y dos o más (27).

- **Morbimortalidad perinatal:** como marcadores indirectos de la morbilidad perinatal podemos tomar como referente fundamentalmente tres: los ingresos en las unidades de neonatos, el test de Apgar al minuto y a los cinco minutos y el pH del recién nacido en el momento del parto. Saraswat (3) en la revisión sistemática realizada encuentra significación estadística entre los bebés que nacen de las mujeres de ambos grupos, con más probabilidades de un test de Apgar <7 puntos a los 5 minutos en el grupo de estudio frente a los controles (OR 1,2 IC 95% 1,03 - 1,4) (muestra de 219 casos y 784 controles), al igual que ocurrió con los ingresados en las unidades de pediatría neonatal (OR 1,12 IC 95% 1,02 – 1,27) (con 644 tratados y 2900 controles). Las muertes perinatales son escasas en nuestra sociedad y no existen publicaciones relevantes al respecto.

- **Vía del parto:** existen dos, la vía vaginal, pudiendo ser un parto eutócico, es decir, aquel que no precisa de la intervención del obstetra en el expulsivo; o instrumentado, cuando se emplean medios mecánicos para la extracción fetal.; la vía abdominal será la cesárea. la mayor parte de los artículos, contra lo que podríamos pensar, indican que no existen diferencias en la tasa de cesáreas entre ambos grupos. Entre estos estudios, a destacar los trabajos de Dadkhah (5), estudio prospectivo con 500 casos de metrorragia del primer trimestre y otros tantos controles publicado en el 2010, que obtiene como resultados una tasa de cesárea del 39,6% en el grupo a estudio frente al 43,8% en el grupo control, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,1$ ) y el metaanálisis de Saraswat (3) con una muestra de 11873 sujetos para el análisis de los partos por cesárea (2053 casos, con una OR 0,92 IC 95% 0,72 - 1,16) y de 12460 para los partos instrumentados (2240 casos) (OR 1,01 IC 95% 0,96 - 1,07), y por los tanto sin evidenciarse diferencias entre las distintas modalidades de parto entre aquellas mujeres que han padecido de algún episodio de sangrado vaginal en las primeras 12 semanas de gestación frente a las que no han tenido ninguno.

- **Retraso de crecimiento intrauterino:** denominamos CIR a aquel feto cuyo peso corresponde a un valor inferior al percentil 10, con o sin alteraciones en el doppler de la arteria umbilical, uterinas y cerebral media, modificando el pronóstico según la vasodilatación existente o no en estos vasos. El riesgo de tener un bebé con RCIU fue del 1,54 (IC 95% 1,18 a 2,0) según Saraswat (3) y de 1,12 (IC 95 1,05 . 1,19) según Lykke (2), frente a otros estudios que no encontraron diferencias significativas, como el caso de Dadkha (2,2% vs. 2%  $p=0,8$ ) en un estudio prospectivo que incluía a 1000 gestantes. (5).

Parece que según la evidencia actual disponible, se puede concluir que la metrorragia del primer trimestre tiene importancia capital en el devenir de la gestación, y por tanto para la organización administrativa de las unidades de seguimiento obstétrico, para valorar mejor los cuidados y fomentar la prevención de acontecimientos adversos del embarazo si es posible, o cuanto menos estar preparados para saber reconocer que tipo de pacientes pueden llegar a necesitar una atención especial.

## 4. JUSTIFICACIÓN

Actualmente el embarazo y todo lo que se encuentra relacionado con la gestación tiene una importancia capital en la sociedad, posiblemente ello sea así porque cada vez las familias sean menos numerosas, y por tanto existan menos gestaciones en el seno de la misma mujer, lo que hace que, unido al aumento de la edad materna en el momento de la primera gestación y la cada vez más programación del embarazo haga que el producto de la concepción sea valorado como un bien preciado.

Aproximadamente entre el 15 - 30% de las gestaciones se encuentran complicadas por un sangrado vaginal durante el primer trimestre, siendo una cifra que se encuentra en aumento, sin saberse bien la causa aunque se teoriza que es debido a las cada vez más frecuentes técnicas de reproducción asistida, así como al aumento en la edad materna y al diagnóstico cada vez más temprano de la gestación. Este hecho último está haciendo que el diagnóstico de aborto esté aumentando debido a que ahora ya es posible diagnosticar un embarazo muy tempranamente, con la consiguiente pérdida en periodo preimplantacional o implantacional precoz, sin haberse producido siquiera la primera amenorrea, el llamado aborto o gestación bioquímica.

La metrorragia del primer trimestre vs. amenaza de aborto tiene gran influencia en el aspecto psicológico en la pareja, generando grandes estados de ansiedad que les hacen acudir tempranamente a los servicios de urgencia.

Pero debemos conocer que la metrorragia del primer trimestre puede ser normal, correspondiéndose con patrones fisiológicos que intervienen en el mecanismo de la implantación del ovocito en el útero, donde actuarán factores hemostáticos locales, factores tisulares expresado en el citotrofoblasto y factores sistémicos de la mujer que juegan distintos roles en el curso del embarazo.

Está demostrado que pese a que la tasa de manchado genital en el primer trimestre es tan numerosa, si en la exploración ecográfica encontramos latido embriocárdico positivo sin signos de desprendimiento placentario ni ninguna otra anomalía y en la exploración física encontramos un cérvix cerrado, una amplísima mayoría de estas gestaciones continuarán adelante hasta el momento del parto. Lo que no se encuentra bien estudiado por existir una falta de adecuados trabajos que evalúen las tasas de prevalencia, así como que los datos de muestreo se suelen encontrar sesgados, son las características del manchado, es decir, la coloración, la duración y la intensidad de éste.

Pero también, este sangrado anormal puede ser el origen, precursor o desencadenante de otras patologías que van a empeorar tanto el pronóstico materno como fetal, así por ejemplo se han descrito asociaciones con la RPM, la APP, el CIR, los estados hipertensivos del embarazo (preeclampsia, eclampsia), etc.

Por lo tanto el conocimiento sobre el resultado de los embarazos en curso tras una metrorragia del primer trimestre es relevante tanto para las mujeres como para sus obstetras con el fin de planificar la atención prenatal y considerar las diversas intervenciones clínicas durante el embarazo con el fin de evitar o disminuir en la medida de lo posible las posibles repercusiones materno-fetales.



## 5. OBJETIVOS

Este estudio tiene por objetivo evaluar si los episodios de sangrado genital durante el primer trimestre de embarazo se relacionan con eventos adversos durante el embarazo y el parto, así como acontecimientos desfavorable en el recién nacido durante los primeros 6 meses de vida y la relación entre las características del manchado y su asociación con la finalización o continuación de la gestación.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Conocer la incidencia de metrorragia del primer trimestre en nuestro medio.
  - o Conocer la evolución de las metrorragias del primer trimestre durante el embarazo en términos de:
    - Abortos de 1er y 2º trimestre.
    - Muertes fetales.
- Conocer si existe asociación entre los distintos patrones de sangrado y la patología.
- Conocer las complicaciones materno – fetales asociadas a la amenaza de aborto durante la gestación así como las complicaciones obstétricas asociadas
- Conocer el resultado perinatal de los embarazos con antecedente de metrorragia del primer trimestre en la gestación actual .

### HIPOTESIS:

- Las gestantes de Metrorragia del primer trimestre van a desarrollar mayores complicaciones gestacionales y obstétricas.

- Los recién nacidos en cuya gestación se produjo al menos un episodio de metrorragia del primer trimestre tienen mayor probabilidad de patología que requiere ingreso hospitalario, y por tanto mayor morbilidad.

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realiza un estudio de cohortes retrospectivas entre los meses de enero y febrero de 2011.

### **POBLACION DE ESTUDIO**

Consultas en el área de urgencias del Hospital Clínico de Valladolid por metrorragia del 1º trimestre (muestreo sistemático) entre en los meses de enero y febrero de 2011. Como grupo control para comparar la incidencia de complicaciones gestaciones y los resultados perinatales se escogió el parto inmediatamente anterior y posterior al del estudio.

El Hospital Clínico Universitario de Valladolid tiene un área de población asignada de aproximadamente 215.000 habitantes y un hospital comarcal (HC Medina del Campo) del que es centro de referencia. En sus instalaciones se atienden aproximadamente 90000 - 100000 urgencias anuales (98227 en el año 2011).

El servicio de ginecología y obstetricia sirve como centro de referencia para toda la población del área de salud que comprende y a su vez de provincias limítrofes debido a que posee un servicio de cuidados críticos neonatales a cargo del servicio de pediatría y en estrecha colaboración con nuestro servicio. Además es centro de referencia a nivel regional para la Unidad de Reproducción Asistida. En sus instalaciones se producen aproximadamente 1300-1500 partos anuales, realizándose su seguimiento en las consultas hospitalarias o externas, siendo excepcionales los casos que precisan derivación a otros hospitales, generalmente fue de la comunidad autónoma de Castilla y León.

## **RECOPIACIÓN DE DATOS**

Se recogen los datos encontrados tanto en las historias clínicas como en las hojas de atención urgente facilitado por el servicio de archivos, con el visto bueno del Jefe de Procesos del Hospital y del Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología.

### DATOS PERSONALES

NHC:  F.NACIMIENTO:  /  /  EDAD:

NOMBRE Y APELLIDOS:

ESTUDIOS: 

Sin estudios
Básicos
Médicos
Superiores
No se tienen datos

 TIPO DE TRABAJO: 

Nula exigencia física
Baja exigencia física
Alta exigencia física

CONTACTO CON SUSTANCIAS TÓXICAS – PELIGROSAS: 

<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> No

CUÁL:

NACIONALIDAD: 

Español
Sudamericano
Europa del Este
Oriental
Africano
Otros
Sin datos

 PAIS DE NACIMIENTO:

### ANTECEDENTES PERSONALES

HTA: 

<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> No

 D.M.: 

<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> No

 TROMBOFILIAS: 

<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> No

 PAT.TUMORAL: 

<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> No

PATOLOGÍA AP. GENITAL: 

<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> No

 CUÁL:

OTRA:

HÁBITOS TÓXICOS: TABACO: 

<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> No

 CÚANTOS:  cig/día

ALCOHOL: 

<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> No

 DROGAS: 

<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> No

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS: 

Procedimiento	NP
Histeroscopia diagnóstica	<input type="checkbox"/>
Histeroscopia quirúrgica	<input type="checkbox"/>
Miomectomía	<input type="checkbox"/>
Cesárea	<input type="checkbox"/>
Legrado	<input type="checkbox"/>

TRATAMIENTO ACTUAL: FOLATOS / VITAMINAS:  OTROS:

1

### ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

MENARQUIA:  FÓRMULA OBSTÉTRICA:

PATOLOGÍA OBSTÉTRICA EN GESTACIONES ANTERIORES: 

RPM
CR
EHE
APP / PP
D.G
PELO RIP
OTRAS

OTRAS:

GESTACIÓN ACTUAL: 

Espontánea
IV / ICSI
Sin datos

### PROCESO DE ATENCIÓN URGENTE

FECHA:  /  /  E.G.:  sem,  días.

CERTEZA DE GESTACIÓN:

INTENSIDAD DE LA HEMORRAGIA: 

Spotting
Menor a regla
Similar a regla
Mayor a regla
Sin datos

 DÍAS:

DOLOR ABDOMINAL ACOMPAÑANTE: 

No
Molestias – leve
Moderado
Intenso
Sin datos

COLOR SANGRE: 

Rosa
Marrón
Rojo
Sin datos

 RELACIONES SEXUALES RECIENTES: 

<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Sin datos

 (<48h)

### EXPLORACIÓN FÍSICA:

CÉRVIX: 

Cerrado
Entreabierto
Abierto

HALLAZGOS ECOGRÁFICOS:

Endometrio heterogéneo
SG sin embrión
SG con embrión LE+
SG con embrión LE-
Imagen anaxial
Endometrio homogéneo - lineal

VAGINA: 

No se objetivan restos
Escasos restos
Moderados restos
Abundantes restos

2

TIPO DE GESTACIÓN: 

Única
Múltiple

¿SIGNOS DE DESPRENDIMIENTO?:  TAMAÑO:  x  mm

CRL:  mm EG>EE:  EG<EE:  EG=EE:

DIAGNÓSTICO: 

Amenaza de aborto
I ectópico
Aborto diferido
Aborto cartumado completo
Aborto cartumado incompleto
No es posible realizar diagnóstico. Prescra nuevo control.

### TERMINACIÓN DE LA GESTACIÓN

ABORTO:  PARTO:  RIP INTRAÚTERO:

¿LEGRADO?: 

<input type="checkbox"/> Sí
<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Sin datos

### EMBARAZO – PARTO Y PUERPERIO

A= EMBARAZO

AMNIOCENTESIS:

### B= PARTO

FECHA:  /  /  E.G.:  sem,  días.

INICIO DEL PARTO: 

Espontáneo
Inducido
Cesárea electiva

 CAUSA: 

Preeclampsia
Diabetes gestacional
Diabetes Mellitus
Trombofilia
SGP
RPM
CR
Clasificación
Presentación anómala
Múltiple
2 cesáreas previas
Empa anémica
Condiciones maternas
Otras

OTRA CAUSA:

SGB: 

Positivo
Negativo
Sin datos

TIPO DE PARTO: 

Espontáneo
Inducido
Cesárea electiva

 CAUSA: 

RPM
Abuso del ejercicio
Distocia de rotación
Esputivo prolongado
IPPV
DPC
Fracaso de inducción
Otras

OTRA CAUSA:

### C= COMPLICACIONES POSTPARTO

RETENCIÓN PLACENTARIA:  HPP:

### ASISTENCIA HOSPITALARIA LACTANCIA

#### INGRESOS:

INGRESO 1: EDAD:  m. TºINGRESADO:  días.

DIAGNÓSTICO:

INGRESO 2: EDAD:  m. TºINGRESADO:  días.

DIAGNÓSTICO:

#### ATENCIÓN SERVICIO URGENCIAS:

URGENCIA 1: EDAD:  DX:

URGENCIA 2: EDAD:  DX:

5

## Hoja de recogida de datos 2

### VARIABLES ESTUDIADAS

Se diseñaron tres hojas de recogida de datos. Las variables recopiladas se refieren a datos de la paciente, antecedentes personales, antecedentes obstétricos, terminación de la gestación, proceso de atención urgente, embarazo – parto y puerperio y asistencia hospitalaria en la lactancia. La segunda hoja de datos, la empleada para los controles, se diferenciaba exclusivamente en que no presentaban el apartado proceso de atención urgente. Aquellas gestantes que habían tenido un aborto durante el primer únicamente se recogieron los datos personales, antecedentes y motivo de consulta. (La hoja de recogida de datos se muestra en el anexo 1.)

Todos los datos fueron incluidos en una base de datos creada para tal fin en Microsoft Access versión 2003. (Axexo 1)

## **DEFINICION DE LAS VARIABLES**

Definimos la variable estudios en 5 categorías: Sin estudios, aquellas pacientes que no hay realizado por cualquier motivo la formación obligatoria mínima en nuestro país (actualmente hasta 4º ESO y anteriormente hasta 8º de EGB); Básicos, aquellas que han terminado la formación mínima obligatoria; Medios, si han realizado algún tipo de ciclo formativo, módulo profesional, BUP/COU o bachillerato LOGSE; Superiores, si tienen título universitario ya sea diplomatura o licenciatura, sin distinción. No se tienen datos si en la historia clínica no aparece recogida esta información.

En el tipo de trabajo definiremos nula exigencia física aquella que en su puesto de trabajo permanece la mayor parte del tiempo sentada; de baja exigencia física a las mujeres que en su puesto de trabajo tienen que permanecer de pie durante menos del 50% de la jornada laboral, tienen que recoger cargas que no resulten pesadas o no tienen que recorrer grandes distancias sin vehículo de transporte, incluyendo en este apartado a las amas de casa por comprender que son las que llevan la mayor parte de la carga de trabajo del domicilio en el núcleo familiar; alta exigencia física si en su jornada laboral deben permanecer más del 50% del tiempo en bipedestación, transportan materiales pesados o trabajan a la intemperie durante todo el año.

Los términos intensidad de la hemorragia (en comparación con la menstruación habitual de la paciente) y el dolor abdominal acompañante son síntomas subjetivos de la propia paciente. Se tendrán en cuenta las relaciones sexuales que hayan tenido lugar en las últimas 48 horas previas al sangrado genital.

Si existiesen signos de desprendimiento retrocorial aparecerá marcado el tamaño, si sólo existe una única medida se entenderá que supone el diámetro máximo y se encontrará expresado en milímetros.

La edad gestacional (EG) se entenderá como tiempo de amenorrea desde la última regla, mientras que la edad ecográfica (EE) se entenderá aquella correspondiente a la longitud cráneo-caudal del embrión. Para que exista diferencias entre ambas se

ha seleccionado como criterio una diferencia  $\geq$  ó  $\leq$  a 3 días. (ejemplo1: EG: 9 semanas + 3 días, EE 9 semanas + 6 días, se entenderá que la EG es menor que la EE; ejemplo2: EG: 7 semanas + 2 días, EE 7 semanas + 4 días, se considerará que la EG es igual a la EE).

El resto de las variables analizadas se encuentran disponibles en el anexo 1.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El estudio estadístico descriptivo se ha realizado mediante la determinación de los estadísticos descriptivos para las variables continuas aplicando la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de su distribución. En dicho caso los datos se han expresado mediante la media, rango y desviación estándar y representados mediante histogramas. En caso contrario, se empleó la mediana y el intervalo intercuartílico (Q1-Q3). Las variables cuantitativas discretas y las categóricas se han descrito por medio de distribución de frecuencias y representaciones gráficas mediante diagramas de sectores o de barras.

La comparación de medias se ha realizado mediante la prueba de t de Student para muestras independientes en variables con distribución normal y la de U de Mann-Whitney en caso de distribución no normal. La comparación de proporciones se ha realizado mediante la prueba de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ), aplicando la corrección de Yates para tablas 2x2 y la prueba exacta de Fisher cuando las frecuencias observadas fueron inferiores a 5 en el 20% o más de las casillas de la tabla de contingencia.

Para el cálculo de riesgo se ha empleado el riesgo relativo, con intervalos de confianza del 95%.

En todos los casos, la diferencia se ha considerado estadísticamente significativa a partir de valores de p inferiores a 0,05. Los cálculos se han realizado por medio del programa SPSS v.15 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).



## 7. ESTADO ACTUAL

De las 8704 y 7972 urgencias que se atendieron en nuestro hospital en los meses de Enero y Febrero de 2011 respectivamente, a día de hoy se han revisado las 680 urgencias (4,07%) de ginecología y obstetricia que han recibido el alta por parte de nuestro servicio en el mismo periodo de tiempo, tomando todas aquellas que acudieron por metrorragia del primer trimestre, que suponen un total de 117 (17,2%), pero si excluimos a aquellas que se encuentran en relación con el momento del parto a término (RPM, pródromos de parto y parto en curso) constituyen el 25,65%, cifras que se corresponden con las publicadas en las distintas series.

Tras este análisis se destacaron aquellas cuyo diagnóstico fue amenaza de aborto, y cuyo resultado de la gestación fue el nacimiento de un recién nacido, obteniéndose todas las historias clínicas y recabando la información que en ellas aparecía sobre el embarazo, el parto y el puerperio, tanto normal como patológico. A su vez se analizó en todas aquellas mujeres que habían acudido al servicio de urgencias el motivo de la consulta y el diagnóstico clínico al alta, incorporando tales hechos a la base de datos creada a tal efecto. Estas mujeres suponen los casos de mi estudio.

La mujer cuyo parto ha sido inmediatamente anterior e inmediatamente posterior al que tomo como caso a servido para formar los controles. Se ha repetido la misma operación que se ha detallado en el apartado anterior.

Finalmente se han analizado únicamente un número aproximado de 80 historias de los procesos de atención urgente de los recién nacidos acaecidos durante los primeros seis meses de vida, teniendo pendiente la revisión de aproximadamente otros 100 informes de urgencias de pediatría y ginecología.

Todo ello está incluido en una base de datos, en la que ya hay 134 registros, consistente en 81 casos que han acabado tanto en parto como en aborto y 51 controles con prácticamente la totalidad de los eventos de los campos completos o revisados, si bien aún quedan algunos registros incompletos.

La estadística aún no está realizada, porque no está concluida la base de datos, sobretodo por falta de reseñas en el grupo a estudio, lo que podría provocar errores en el análisis de los resultados y por tanto conclusiones erróneas, así como una posible dificultad para la interpretación de éstos.

METRORRAGIAS 1 TRIM

**METRORRAGIAS DEL 1º TRIMESTRE**

GRUPO:

DATOS PERSONALES	ANT. PERSONALES	ANT. OBSTETRICOS	PROC. URGENTE	TERMINACIÓN	PARTO	RESUL. PERINATALES
Id <input type="text"/>	HTA <input type="checkbox"/>	MEÑARQUIA <input type="text"/>	FECHA C. URG <input type="text"/>	TERMINACIÓN: <input type="text"/>	F. DEL PARTO <input type="text"/>	SEXO <input type="text"/>
NºH* <input type="text"/>	DM <input type="checkbox"/>	GEST. TERM <input type="text"/>	EG C. URG <input type="text"/>	LEGRADO <input type="text"/>	EG PARTO <input type="text"/>	PESO (GRS) <input type="text"/>
F. DE NAC. <input type="text"/>	TROMBOFILIAS <input type="checkbox"/>	GEST PPRETER <input type="text"/>	CERTEZA GEST <input type="checkbox"/>		INICIO PARTO <input type="text"/>	PERC. PESO <input type="text"/>
EDAD <input type="text"/>	PAT. TUMORAL <input type="checkbox"/>	ABORTOS <input type="text"/>	INTENS. HEMOF <input type="text"/>		CAUSA INICIO <input type="text"/>	ARGAR 1 M. <input type="text"/>
1º APELLIDO <input type="text"/>	PAT. GENITAL <input type="checkbox"/>	HUOS VIVOS <input type="text"/>	DUR. HEM (DIAS) <input type="text"/>		OTRA CAUSA <input type="text"/>	ARGAR 5 M. <input type="text"/>
2º APELLIDO <input type="text"/>	TIPO PAT. GEN <input type="text"/>	RPM PREV. <input type="text"/>	DOLOR: <input type="text"/>	<b>EMBARAZO</b>	SGB <input type="text"/>	PH <input type="text"/>
NOMBRE <input type="text"/>	OTRO AP <input type="text"/>	CIR PREV. <input type="checkbox"/>	COLOR <input type="text"/>	G. SANGUINEO <input type="text"/>	TIPO DE PARTO <input type="text"/>	INGRESO RN <input type="text"/>
ESTUDIOS <input type="text"/>	TABACO <input type="checkbox"/>	EHE PREV. <input type="checkbox"/>	REL SEX. <input type="text"/>	RH <input type="text"/>	INDICACIÓN <input type="text"/>	CAUSA <input type="text"/>
TIPO TRABAJO <input type="text"/>	CIGAR. /DIA <input type="text"/>	APP PREV. <input type="checkbox"/>			OTRA IND. <input type="text"/>	OTRO INGRESO <input type="text"/>
CTO TÓXICOS <input type="text"/>	ALCOHOL <input type="checkbox"/>	MUERTE FETAL <input type="checkbox"/>				NOMBRE RN <input type="text"/>
TÓXICO <input type="text"/>	DROGAS <input type="checkbox"/>	OTRA PREV. <input type="text"/>	<b>EXPLORACION</b>	AMNIOCENT <input type="checkbox"/>		
NACIONALIDAD <input type="text"/>	HISTER. DIAGN <input type="text"/>	GEST ACTUAL <input type="text"/>	CERVIX <input type="text"/>	HTA <input type="checkbox"/>	<b>POST-PARTO</b>	
PAIS <input type="text"/>	HISTER. QUIR. <input type="text"/>		VAGINA <input type="text"/>	DG <input type="checkbox"/>	RETEN. FLAC. <input type="checkbox"/>	
	MIDMEC <input type="text"/>		ECOGRAFÍA <input type="text"/>	MET. 2º TRIM <input type="checkbox"/>	HEM. POSTP. <input type="checkbox"/>	
	CESAREAS <input type="text"/>		TIPO GEST <input type="text"/>	MET. 3º TRIM <input type="checkbox"/>	RESTOS <input type="checkbox"/>	
	LEGRADOS <input type="text"/>		SIGNOS DESP. <input type="checkbox"/>	PREECL. LEVE <input type="checkbox"/>	DIST. HOMBRO <input type="checkbox"/>	
	FOLX/MT <input type="text"/>		T. DESPRI (x-x) <input type="text"/>	PREECL. GRAVE <input type="checkbox"/>	OBSERV. <input type="text"/>	
	OTROTRAT <input type="text"/>		CRL <input type="text"/>	CIR <input type="text"/>		
			CONCO. EG/EE <input type="text"/>	P. PREV./ABRUP <input type="checkbox"/>		
			DIAGNOSTICO: <input type="text"/>	OUGOAMNIDS <input type="checkbox"/>		
				POLHIDRAM. <input type="checkbox"/>		
				RPM <input type="text"/>		
				OTRAS: <input type="text"/>		

Registro: 135 de 135 Sin filtro Buscar

ANEXO 1

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. van Oppenraaij RHF, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG, Exalto N. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Hum. Reprod. Update.* 2009 Aug;15(4):409–21.
2. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard O, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010 May;115(5):935–44.
3. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG.* 2010 Feb;117(3):245–57.
4. Bhattacharya S, Townend J, Shetty A, Campbell D, Bhattacharya S. Does miscarriage in an initial pregnancy lead to adverse obstetric and perinatal outcomes in the next continuing pregnancy? *BJOG.* 2008 Dec;115(13):1623–9.
5. Dadkhah F, Kashanian M, Eliasi G. A comparison between the pregnancy outcome in women both with or without threatened abortion. *Early Hum. Dev.* 2010 Mar;86(3):193–6.
6. Aborto espontaneo. *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2011 Apr;54(4):207–24.
7. Odeh M, Ophir E, Grinin V, Tendler R, Kais M, Bornstein J. Prediction of abortion using three-dimensional ultrasound volumetry of the gestational sac and the amniotic sac in threatened abortion. *J Clin Ultrasound.* 2012 Sep;40(7):389–93.
8. Mbugua Gitau G, Liversedge H, Goffey D, Hawton A, Liversedge N, Taylor M. The influence of maternal age on the outcomes of pregnancies complicated by bleeding at less than 12 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(1):116–8.
9. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Threatened miscarriage: evaluation and management. *BMJ.* 2004 Jul 17;329(7458):152–5.
10. Duff GB, Evans JJ, Legge M. A study of investigations used to predict outcome of pregnancy after threatened abortion. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980 Mar;87(3):194–8.
11. Kosheleva NG. [Outcome of pregnancy for the fetus and the condition of

- newborn infant after threatened abortion]. *Vopr Okhr Materin Det.* 1978 Dec;23(12):51-3.
12. Schoenbaum SC, Monson RR, Stubblefield PG, Darney PD, Ryan KJ. Outcome of the delivery following an induced or spontaneous abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980 Jan 1;136(1):19-24.
  13. Obed JY, Adewole IF. Antepartum haemorrhage: the influence of first trimester uterine bleeding. *West Afr J Med.* 1996 Mar;15(1):61-3.
  14. Obed JY, Adewole IF. Antepartum haemorrhage: the influence of first trimester uterine bleeding. *West Afr J Med.* 1997 Mar;16(1):24-6.
  15. Trastornos hipertensivos del embarazo. *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2007 Jul;50(7):446-55.
  16. Gong Y-H, Jia J, Lü D-H, Dai L, Bai Y, Zhou R. Outcome and risk factors of early onset severe preeclampsia. *Chin. Med. J.* 2012 Jul;125(14):2623-7.
  17. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004 Mar;190(3):745-50.
  18. Thom DH, Nelson LM, Vaughan TL. Spontaneous abortion and subsequent adverse birth outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992 Jan;166(1 Pt 1):111-6.
  19. Sheiner E, Levy A, Katz M, Mazor M. Pregnancy outcome following recurrent spontaneous abortions. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005 Jan 10;118(1):61-5.
  20. El-Bastawissi AY, Sorensen TK, Akafomo CK, Frederick IO, Xiao R, Williams MA. History of fetal loss and other adverse pregnancy outcomes in relation to subsequent risk of preterm delivery. *Matern Child Health J.* 2003 Mar;7(1):53-8.
  21. Ekwo EE, Gosselink CA, Moawad A. Previous pregnancy outcomes and subsequent risk of preterm rupture of amniotic sac membranes. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993 Jun;100(6):536-41.
  22. Hammoud AO, Merhi ZO, Diamond M, Baumann P. Recurrent pregnancy loss and obstetric outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007 Jan;96(1):28-9.
  23. Johns J, Jauniaux E. Threatened miscarriage as a predictor of obstetric outcome. *Obstet Gynecol.* 2006 Apr;107(4):845-50.
  24. Hackney DN, Glantz JC. Vaginal bleeding in early pregnancy and preterm birth: systemic review and analysis of heterogeneity. *J. Matern. Fetal. Neonatal.*

Med. 2011 Jun;24(6):778–86.

**25.** Yang J, Hartmann KE, Savitz DA, Herring AH, Dole N, Olshan AF, et al. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *Am. J. Epidemiol.* 2004 Jul 15;160(2):118–25.

**26.** Velez Edwards DR, Baird DD, Hasan R, Savitz DA, Hartmann KE. First-trimester bleeding characteristics associate with increased risk of preterm birth: data from a prospective pregnancy cohort. *Hum. Reprod.* 2012 Jan;27(1):54–60.

**27.** Smith GCS, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal and biochemical predictors of spontaneous preterm birth among nulliparous women: a systematic analysis in relation to the degree of prematurity. *Int J Epidemiol.* 2006 Oct;35(5):1169–77.