

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**UTILIDAD COMPARATIVA ENTRE LA DETERMINACIÓN DE HORMONA GONADOTROPINA  
CORIÓNICA HUMANA VAGINAL Y LA PRUEBA DE CRISTALOGRAFÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE  
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN PACIENTES OBSTÉTRICAS DEL HOSPITAL GENERAL  
“DR. NICOLÁS SAN JUAN” EN EL PERIODO DE AGOSTO 2012 A FEBRERO DE 2013.**

**HOSPITAL GENERAL DEL P.R. “DR. NICOLÁS SAN JUAN”**

## **TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA**

**Presenta:**

**M.C. MARÍA JOSÉ NOVOA ZAMUDIO**

**Director de tesis:**

**M.I.C. JESUS DUARTE MOTE**

**Asesor de tesis:**

**E. EN G.O. RUBENS DEL CARMEN TAPIA LIZÁRRAGA**

**Revisores de tesis:**

**Dr. EN C.S. VICTOR MANUEL ELIZALDE VALDÉS**

**E. EN GINE-O. GERARDO RODRÍGUEZ AGUÍÑIGA**

**M. EN ED. MIGUEL FERNÁNDEZ LÓPEZ**

**M. EN IC. JOAQUÍN BELTRÁN SALGADO**

**Toluca, Estado de México, 2013**

**UTILIDAD COMPARATIVA ENTRE LA DETERMINACIÓN DE HORMONA GONADOTROPINA  
CORIÓICA HUMANA VAGINAL Y LA PRUEBA DE CRISTALOGRAFÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE  
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN PACIENTES OBSTÉTRICAS DEL HOSPITAL GENERAL  
“DR. NICOLÁS SAN JUAN” EN EL PERIODO DE AGOSTO 2012 A FEBRERO DE 2013.**

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	1
2. MARCO TEÓRICO .....	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	28
4. JUSTIFICACIÓN .....	29
5. HIPÓTESIS .....	30
6. OBJETIVOS .....	31
7. MÉTODO .....	32
8. IMPLICACIONES ÉTICAS .....	37
9. RESULTADOS .....	38
10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	42
11. CONCLUSIONES .....	43
12. RECOMENDACIONES .....	44
13. BIBLIOGRAFÍA .....	45
14. ANEXOS .....	50

## **RESUMEN**

**Introducción:** La Ruptura Prematura de Membranas Fetales (RPM) es uno de los problemas más comunes y controversiales que presenta la obstetricia. Una intervención oportuna puede estar limitada a la incapacidad de diagnosticarla, al utilizar pruebas que arrojen resultados falsos positivos o falsos negativos que resultan en un diagnóstico erróneo o retardado. El objetivo del presente estudio fue comparar la utilidad diagnóstica de la detección cualitativa de hormona gonadotropina coriónica humana vaginal con la prueba cristalografía para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

**Material y Método:** Se realizó un estudio transversal, comparativo y observacional en el que se incluyeron a 100 mujeres que ingresaron a la unidad de admisión del servicio de tococirugía del Hospital General del P.R. "Dr. Nicolás San Juan", con diagnóstico de embarazo de 20 semanas de gestación o más y ruptura prematura de membranas confirmada por prueba de Valsalva positiva. A todas las pacientes se les realizó cristalografía y detección de hormona gonadotropina coriónica humana en el canal vaginal. El periodo de estudio fue de agosto 2012 a febrero 2013.

**Resultados:** Se analizaron 100 pacientes con embarazo con certeza franca de ruptura de membranas. La prueba de detección de hormona gonadotropina coriónica humana vaginal mediante una tira reactiva tuvo un rendimiento diagnóstico de positividad del 100%. La cristalografía resultó 90% positiva y 10% negativa.

**Conclusión:** La determinación cualitativa de hormona gonadotropina coriónica humana vaginal tiene mayor rendimiento diagnóstico que la cristalografía para diagnosticar ruptura prematura de membranas.

**Palabras clave:** Hormona gonadotropina coriónica humana vaginal, cristalografía, ruptura prematura de membranas.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Premature Rupture of Fetal Membranes (PROM) is one of the most common and controversial issues presented obstetrics. A timely intervention may be limited to the inability to diagnose, using tests that yield false positive or false negative result in a misdiagnosis or delayed. The aim of this study was to compare the diagnostic utility of the qualitative detection of human chorionic gonadotropin test vaginal crystallography for the diagnosis of premature rupture of membranes.

**Material and Methods:** We conducted a cross-sectional, comparative and observational included 100 women who get into the unit obstetric department service of the General Hospital PR "Dr. Nicolas San Juan ", with a diagnosis of pregnancy 20 weeks gestation or more and premature rupture of membranes confirmed by positive Valsalva test. All patients underwent crystallography and detection of human chorionic gonadotropin in the vaginal canal. The study period was from August 2012 to February 2013.

**Results:** We analyzed 100 patients with pregnancy with certainty frank rupture of membranes. Screening of human chorionic gonadotropin by means of a strip vaginal diagnostic performance was 100% positivity. Crystallography was 90% positive and 10% negative.

**Conclusion:** The qualitative determination of human chorionic gonadotropin vaginal has better diagnostic yield than crystallography to diagnose premature rupture of membranes.

**Key words:** Human vaginal chorionic gonadotropin hormone, crystallography, premature rupture of membranes.

## MARCO TEÓRICO

### GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA (HCG)

En la primera semana posterior a la ovulación, fertilización y división del cigoto en blástula y mórula, el blastocisto, se divide en dos partes:

- La parte externa, llamada trofoblasto, de donde se origina posteriormente la placenta.
- La parte interna, llamada embrioblasto, que dará origen al embrión.

Hacia la segunda semana, tiempo que tarda el producto de la gestación en viajar desde el oviducto hacia su destino final, la cavidad uterina, ocurre la implantación.

Una vez implantado el blastocisto, el trofoblasto invade el estroma endometrial y se divide en dos partes:

- Citotrofoblasto: con proliferación de células mononucleadas (Langerhans). En su parte interna.
- Sincitotrofoblasto: formado de una capa externa de células multinucleadas, que tienen la característica de producir un péptido hormonal: la gonadotropina coriónica humana.

Fuera del escudo trofoblástico penetrante del blastocisto, el sincitotrofoblasto fluye para invadir el endometrio decidualizando completo el tercio interno del miometrio, así como la vasculatura materna, extravasando sangre dentro de los espacios lacunares, formando un espacio intervelloso, e iniciando lo que se llamará circulación feto-placentaria. Esto inicia el proceso de placentación y coloca al trofoblasto fetal en contacto directo con la sangre materna. Cuando dicho contacto se establece, la gonadotropina coriónica humana (HCG) puede medirse en la circulación materna. (1)

El contacto de HCG en estos espacios y posteriormente con la circulación materna, es lo que resulta en un prueba de embarazo positiva. (2)

El sincitotrofoblasto secreta numerosas hormonas polipeptídicas, dentro de ellas la HCG, hormona indispensable para el inicio y desarrollo del embarazo.

La hormona gonadotropina coriónica es una glicoproteína con actividad biológica muy similar a la de la hormona luteinizante (LH), que ambas actúan a través del receptor de HCG-LH de la membrana plasmática. Esta glicoproteína, se comporta como un superagonista de la LH; permitiendo la transformación del cuerpo amarillo cíclico en cuerpo amarillo gravídico y garantizando el mantenimiento de la secreción de progesterona ovárica durante las seis primeras semanas del embarazo. La HCG se produce casi exclusivamente en la placenta, pero también se sintetiza en los riñones del feto y se puede producir la subunidad beta o la molécula íntegra de HCG en varios tejidos fetales.

La HCG está compuesta de 244 aminoácidos y tiene un peso molecular de 36 000 a 40 000 daltons. Sus dimensiones totales son de 75×35×30 angstroms (7,5×3,5×3 nanómetros). Es una glicoproteína con el más alto contenido de carbohidratos (30%) de cualquier hormona humana.

El componente glucídico, en especial el ácido siálico terminal, protege a la molécula de su catabolismo. Tiene una vida media plasmática de 36 horas. (3)

La HCG se compone de dos subunidades, una subunidad  $\alpha$  común a las otras hormonas glicoproteicas (hormona foliculoestimulante [FSH], hormona luteinizante [LH], tirotropina u hormona estimulante del tiroides [TSH]) y otra subunidad  $\beta$ .

La subunidad  $\alpha$  está compuesta por 92 aminoácidos con dos sitios de N-glucosilación. Está codificada por un sólo gen en el cromosoma 6q21.1-23. La subunidad  $\beta$  consta de 145 aminoácidos con dos sitios de N-glucosilación y cuatro de O-glucosilación. Está codificada por un conjunto de genes (seis genes  $\beta$ , un seudogén CG  $\beta$  y un gen LH  $\beta$ ) en el cromosoma 19q13.3. Los genes CG  $\beta$  han evolucionado por duplicación a partir del gen  $\beta$  LH y se regulan de modo diferente en su promotor. En comparación con la LH, los 31 aminoácidos complementarios en posición C-terminal de la HCG y su glucosilación muy intensa permiten su transporte hacia la membrana apical del sincitiotrofoblasto, su secreción directa en la circulación materna, y su semivida prolongada en ésta. La HCG cumple una función esencial por un mecanismo autocrino y paracrino en la diferenciación del trofoblasto, y favorece in vitro la diferenciación de los citotrofoblastos en sincitiotrofoblastos. Recientemente, la HCG se ha caracterizado como un nuevo factor angiogénico implicado en la implantación y en el desarrollo de la placenta.

La secreción de HCG por el trofoblasto es muy precoz, desde el 7° día siguiente a la fecundación hasta el momento de la implantación, siendo ya detectable en el plasma materno. Por lo tanto, la HCG entra en sangre materna en el momento de la implantación del blastocisto. Las concentraciones de HCG materna aumentan de manera progresiva, duplicando su valor cada 2 días, pasan por un valor máximo de casi 100 000 mUI/ml alrededor de la 10ª semana, después disminuyen claramente al 3.º mes y se mantienen casi estacionarias hasta el parto.

Las razones de este máximo plasmático materno de HCG en el primer trimestre del embarazo son motivo de controversia. Se sostienen las siguientes hipótesis:

- En esta fase del embarazo, la presencia de una forma truncada del receptor obstaculiza la regulación autócrina de su biosíntesis;
- La síntesis de HCG por el trofoblasto varía durante el embarazo y es más intensa en el primer trimestre;
- La HCG sería regulada mediante un mecanismo autocrino/paracrino por la hormona liberadora de gonadotropina o GnRH, producida por los sincitiotrofoblastos presentes en mayor cantidad en el primer trimestre. (4)

El patrón de HCG en la sangre fetal es similar al de la madre; sin embargo, las cifras plasmáticas fetales corresponden sólo al 3% de las del plasma materno. La concentración de HCG en el líquido amniótico en etapas tempranas del embarazo es similar a la del plasma materno. Conforme avanza el embarazo, la concentración de HCG en el líquido amniótico declina, de modo que cerca del término, la cifra corresponde a solo el 20% de la plasmática materna.

La concentración de HCG en orina materna también puede vigilarse y está constituida por una variedad de productos de fragmentación. La principal forma de HCG en la orina es el producto terminal de fragmentación de la hormona, el fragmento medular beta. Sus concentraciones

siguen el mismo patrón general que en el plasma materno y alcanzan el máximo a las casi 10 semanas. No obstante es importante reconocer que el llamado anticuerpo para la subunidad beta utilizado en la mayor parte de las pruebas de embarazo reacciona tanto con la HCG íntegra, (su principal forma plasmática) como fragmentos de HCG, (su principal forma urinaria). En la siguiente tabla se muestra una relación de las semanas de gestación con su correspondiente valor aproximado de HCG subunidad beta sérico.

<b>EDAD GESTACIONAL (semanas)</b>	<b>RANGO HCG (mUI/ml)</b>
3 – 4	9 – 130
4 – 5	75 – 2600
5 – 6	850 – 20800
6 – 7	4000 – 100200
7 – 12	11500 – 289000
12 – 16	18300 – 137000
16 – 29	1400 – 53000
29 – 41	940 – 60000

Fuente: <http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EEEAYuFyElmWebcpes.php>

A veces se encuentran cifras plasmáticas mucho mayores de HCG en embarazadas con fetos múltiples. Las cifras de HCG en plasma y orina de embarazadas pueden aumentar de manera notoria en mujeres con embarazo molar o coriocarcinoma. Se encuentran cifras relativamente mayores de HCG plasmática, en el segundo trimestre, en mujeres portadoras de un feto con síndrome de Down y ese hallazgo se utiliza en pruebas de detección bioquímica. No se conoce el motivo pero se ha especulado que la placenta en esos embarazos es menos madura en comparación con la de fetos normales. Se encuentran cifras relativamente menores de HCG en plasma en presencia de embarazos ectópicos y de un aborto espontáneo inminente. (5)

#### **RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS.**

La ruptura prematura de membranas (RPM) antes del término del embarazo constituye una de las mayores dificultades de la obstetricia moderna. El término “prematura” se refiere al trabajo de parto y no a la edad gestacional. La ruptura es prematura con respecto al comienzo del trabajo de parto.

Las membranas fetales y el líquido amniótico tienen funciones que permiten la protección, el crecimiento y el desarrollo normal del feto. Las membranas fetales forman una barrera que mantiene el ambiente intraamniótico estéril.

Las membranas fetales normalmente se rompen de forma espontánea durante el trabajo de parto, probablemente debido a los efectos de las contracciones uterinas repetidas.

## DEFINICIONES

Esta entidad se define como la ruptura de las membranas amnióticas, con salida de líquido amniótico de más de 1 hora, antes de desencadenarse el trabajo de parto. Al hablar de RPM se debe tener en cuenta el periodo de latencia, el cual, es el intervalo entre la ruptura de las membranas y el inicio del trabajo de parto.

Existe desacuerdo en la literatura actual sobre la duración del periodo de latencia, para que se hable de ruptura prematura de membranas, pero se ha sugerido que sea entre 1 y 12 horas; igualmente, se propone que se considere ruptura prolongada de membranas cuando el periodo de latencia sea mayor a 24 horas.

La ruptura de membranas se clasifica en dos categorías generales dependiendo de la edad gestacional:

- a. **Ruptura prematura de membranas a término:** después de 37 semanas de gestación.
- b. **Ruptura prematura de membranas pretérmino:** antes de las 37 semanas de gestación. La cual a su vez se divide en función de la sobrevida neonatal obtenida en (6):
  1. **RPM previsible:** ruptura prematura de membranas en gestaciones menores de 23 semanas.
  2. **RPM lejos del término:** ruptura prematura de membranas en gestaciones de 24 a 32 semanas.
  3. **RPM cerca de término:** ruptura prematura de membranas en gestaciones de 33 a 36 semanas.

La RPM previsible es la que ocurre antes de la viabilidad fetal. Este límite de viabilidad varía de acuerdo a cada institución y experiencia en su unidad de cuidados intensivos neonatales. En algunos países se le considera cuando es menor de 23 semanas de gestación. La RPM pretérmino que ocurre antes de las 26 semanas de gestación complica el 0.6-0-7% de los embarazos (7). El pronóstico neonatal es muy malo, ya que el nacimiento inmediato es letal.

La RPM lejos del término es la que se presenta de la viabilidad fetal hasta las 32 SDG. Este grupo es el que más se beneficia del manejo conservador, ya que el nacimiento inmediato en recién nacidos con un peso menor a 1,500 gramos se asocia a elevadas complicaciones relacionadas con la prematuridad, por lo que se debe procurar prolongar el embarazo con el objetivo de reducir la morbilidad perinatal secundaria a la prematuridad, vigilando estrechamente la presencia de infección, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, trabajo de parto y compromiso fetal debido a la compresión del cordón umbilical.

La RPM pretérmino cerca de término, es cuando se presenta de las 32 a las 36 semanas de gestación. El principal riesgo para el neonato en este caso, consiste en que es más la infección que las complicaciones de la prematuridad. El nacimiento expedito de un producto infectado y sin asfixia se asocia a un mejor pronóstico, con elevada posibilidad de supervivencia y bajo riesgo de morbilidad severa. En general la supervivencia neonatal es alta y las secuelas son poco comunes

después de las 32 semanas de gestación. No es recomendable el manejo conservador en embarazos mayores de 34 semanas de gestación. (8)

### **INCIDENCIA DE LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS**

La ruptura prematura de membranas es un problema de salud pública, ya que es la principal causa de parto pretérmino y con sus complicaciones neonatales, misma que en nuestro país es la primera causa de mortalidad neonatal. (9)

La RPM se presenta en el 3% de los embarazos y es responsable del 30% de los nacimientos pretérmino. Es una causa importante de morbilidad materna y se le ha relacionado hasta con un 10% de la mortalidad perinatal.

La frecuencia de RPM en México se ubica entre el 10 y 20% de los nacimientos. (9)

La RPM se asocia a infección perinatal, oligohidramnios, compresión del cordón umbilical, amnioítis (13-60%) y desprendimiento prematuro de placenta normoinserta en un 4-12%. El riesgo de estas complicaciones aumenta conforme disminuye la edad gestacional al momento de la ruptura. Aunque la mayoría de los casos de RPM ocurren después de las 32 semanas de gestación, el síndrome de dificultad respiratoria es la principal causa de mortalidad y morbilidad perinatal, seguido de sepsis, hemorragia periventricular y enterocolitis necrotizante. (7)

La sepsis perinatal es 2 veces más común en la RPMP, en comparación con los recién nacidos pretérmino, después del parto con membranas intactas.

### **FACTORES DE RIESGO Y DE PREDICCIÓN DE RPM PRETÉRMINO**

Son múltiples los factores de riesgo que se han relacionado con la RPM. Sin embargo, el más significativo es el antecedente de RPM en el embarazo previo. Una mujer con antecedente de RPM tiene un riesgo de parto pretérmino secundario a RPM de 13.5% contra 4.1% de una mujer sin dicho antecedente. El riesgo de recurrencia, se relaciona con la edad gestacional a la que sucedió la RPM en el embarazo previo. Cuando ocurre antes de las 28 semanas de gestación, el riesgo de recurrencia es 13.5 veces mayor que cuando sucede después de las 28 semanas de gestación. (10)

Harger y Cols analizaron los factores demográficos, el historial médico, obstétrico, ginecológico y sexual de 341 mujeres con RPM entre las 20 y las 36 semanas de gestación y los compararon con 253 mujeres sin RPM, pareándolas por edad materna y gestacional, paridad, tipo de atención obstétrica y forma de resolución del embarazo. En el análisis, solo tres factores fueron significativos: parto pretérmino previo, sangrado transvaginal en el presente embarazo y tabaquismo. De las 341 mujeres con RPM, el 41% presentaron sangrado transvaginal al menos en un trimestre, mientras que el grupo control sólo el 17.3%. Cuando el sangrado transvaginal ocurre en el primer trimestre, el riesgo de RPM incrementa dos veces; si ocurre en el segundo o tercer trimestre, el riesgo aumenta cuatro y seis veces respectivamente; pero si el sangrado se presenta en más de un trimestre, el riesgo aumenta siete veces. Con relación al tabaquismo, las pacientes que fumaban durante el embarazo doblaban el riesgo de RPM. Es probable que el tabaquismo

disminuya la habilidad de activar los inhibidores de proteasa y que la nicotina induzca isquemia y necrosis focal.(11)

Con relación a la vaginosis bacteriana Mercer demostró que en embarazo menores a 35 semanas de gestación, la vaginosis bacteriana no es un factor de riesgo independiente para la RPM.(10) Con base a las evidencias actuales, no se justifica el tratamiento profiláctico de la vaginosis bacteriana asintomática para prevenir la RPM.(12)

Existen otros factores de riesgo que no tienen la suficiente fuerza como para considerarlos de primera importancia, como el coito. Debido a que las membranas corioamnióticas son principalmente tejido conectivo, es lógico pensar que la incidencia de RPM es mayor en pacientes con el síndrome de Ehlers-Danlos, donde la tasa de prematuridad es del 77% y la incidencia de RPM es del 92%. De igual forma, la deficiencia de vitamina C, vitamina E, cobre y zinc, que intervienen en la biosíntesis de la colágena, pudieran contribuir o predisponer a RPM.

En los factores que pueden predecir el parto pretérmino secundario a RPM, las condiciones que se asociaron consistentemente a parto pretérmino secundario a RPM fueron: longitud cervical menor a 25 mm, fibronectina fetal positiva, trabajo fuera de casa y condiciones médicas asociadas.(10)

### **MORBILIDAD MATERNA**

La corioamnioítis es la principal complicación materna asociada a la RPM. La colonización bacteriana de las membranas puede ser previa a la ruptura o posterior a la misma. El riesgo de infección es directamente proporcional al periodo de latencia e inversamente proporcional a la edad gestacional. En pacientes con RPM a término, 9% desarrollan corioamnioítis y el riesgo aumenta 24% después de las 24 hrs. de ruptura, mientras que en la RPM lejana al término, la incidencia de corioamnioítis es de 13 a 60% y de endometritis post parto de 2 al 13%. (13)

El desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI) es más frecuente en pacientes con RPM (5.5%) que en la población general (0.8%). En una revisión sistemática, el riesgo de desprendimiento prematuro de placenta normoinserta fue 3 veces mayor y la incidencia aumenta a medida que disminuye el volumen de líquido amniótico (12.3% con bolsa mayor  $\geq 1$  cm y 3.5% bolsa mayor  $\geq 2$  cm). Es probable que el DPPNI se deba a una desproporción entre la superficie uterina y placentaria, o a que una alteración en la hemostasia separe a las membranas de la decidua, alterando el soporte nutricional de las membranas. Se ha observado que las pacientes con DPPNI presentan con mayor frecuencia sangrados vaginales durante el periodo de latencia. Otras complicaciones maternas son la retención de placenta y hemorragia postparto (12%); sepsis materna (0.8%); y muerte materna (0.14%).

### **MORBILIDAD PERINATAL**

La edad gestacional, al momento del nacimiento, es el principal determinante de la morbilidad y mortalidad neonatal.

La RPM antes del término puede provocar cuatro tipos de complicaciones: prematuridad, infección, complicaciones fetales y placentarias y consecuencias fetales asociadas con una rotura muy precoz.

La RPM aumenta la morbilidad fetal debido a la infección intraamniótica, la compresión del cordón umbilical, el DPPNI y el oligohidramnios aumenta la compresión prolongada del feto, con riesgo de muerte fetal y asfixia perinatal. En estas pacientes, el riesgo de infección neonatal es dos veces mayor, independientemente de la edad gestacional. (13)

La RPM del segundo trimestre con oligohidramnios severo, puede ocasionar hipoplasia pulmonar fetal, por falta del desarrollo alveolar. La frecuencia de hipoplasia pulmonar oscila entre el 15 y 28%, independientemente del periodo de latencia. Es posible que la hipoplasia se deba a un aumento de la compresión extrínseca del tórax fetal o a una disminución de la presión intraamniótica y del líquido pulmonar, con aumento del gradiente de presión del líquido alveolar al amniótico. La hipoplasia pulmonar es una preocupación particular cuando la ruptura de las membranas se produce antes de las 26 semanas de gestación. Cuando la hipoplasia pulmonar no es letal, puede predisponer a complicaciones postnatales como neumotórax, neumomediastino e hipertensión pulmonar. Además, la compresión prolongada del feto (28 días), impide los movimientos corporales, el crecimiento y ocasiona deformaciones craneofaciales y de las extremidades.(14)

El trazado de la frecuencia cardiaca fetal más frecuente que conduce al parto operatorio es la presencia de desaceleraciones variables severas debidas a la compresión del cordón. Se puede utilizar la amniotomía para prevenir o reducir la compresión del cordón secundaria al oligohidramnios.

## **ETIOLOGÍA**

La etiología de la RPM aún no ha sido totalmente esclarecida, pues se considera multifactorial, ya que involucra tanto factores maternos, como feto-placentarios. Entre las condiciones predisponentes se han identificado:

### **a) Infección:**

Se considera el principal factor etiológico.

La infección, local o sistémica, se encuentre en un porcentaje elevado de mujeres que presentan RPM, por lo que se postula que de manera directa o indirecta, la existencia de un proceso infeccioso puede inducir la RPM; sin embargo, aún existe cierta controversia acerca de una relación causal entre ambas, ya que la interpretación de los resultados varía de un estudio a otro. (15)

Los microorganismos que comúnmente se desarrollan al desencadenamiento de la RPM son: *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, estreptococos del grupo B, *Staphylococcus aureus*, *Bacteroides* sp, *Trichomona vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, levaduras y bacterias aerobias y anaerobias. (16)

**b) Alteración de las propiedades físicas de las membranas (enfermedades del tejido conectivo)**

La fuerza tensil de las membranas fetales se mantiene por un equilibrio entre la síntesis y degradación de los componentes de la matriz extracelular, por lo que se ha propuesto que cambios en la cantidad y/o calidad de la colágena de las membranas fetales están asociados a la RPM. (17) En este sentido, las enfermedades del tejido conectivo se asocian membranas fetales débiles y a un incremento en la incidencia de RPM; tal es el caso del síndrome de Ehlers-Danlos, que es un trastorno hereditario del tejido conectivo, causado por defectos en la síntesis y/o estructura de la colágena y causado por hiperelasticidad de la piel, hipermotilidad de las articulaciones y fragilidad tisular.(18)

**c) Tensión excesiva de la membrana corioamniótica (polihidramnios, embarazo gemelar)**

La sobredistensión uterina ocasionada por polihidramnios o embarazo múltiple, aumenta el riesgo de RPM debido al estiramiento que sufren las membranas corioamnióticas. Se ha observado que este estiramiento mecánico de las membranas induce la producción de diversos factores amnióticos asociados a RPM, incluyendo prostaglandinas, interleucina (IL-)8 y colagenasas.(19)

Específicamente, la prostaglandina E2 aumenta la irritabilidad uterina, disminuye la síntesis de colágena e incrementa la producción de colagenasas. Por su parte, la IL-8, inducida por el corion y por el amnios, estimula la migración de células polimorfonucleares capaces de sintetizar colagenasas. En conjunto, estos eventos inducidos por fuerzas físicas (estiramiento de las membranas), producen cambios bioquímicos que debilitan el corioamnios por modificaciones en la matriz extracelular, reconciliando así la hipótesis del a RPM inducida por la hiperdistensión uterina con los mecanismos bioquímicos descritos hasta el momento.

**FISIOPATOLOGÍA DE LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS**

El feto se encuentra dentro del útero rodeado de un líquido claro y ligeramente amarillento que está contenido dentro del saco amniótico. Durante el embarazo dicho líquido amniótico aumenta en volumen a medida que el feto crece. Este volumen alcanza su punto máximo aproximadamente en la semana 34 de gestación, cuando llega a un promedio de 800 ml. Aproximadamente 600 ml de líquido amniótico rodean al feto a término (a la semana 40 de la gestación). El feto hace circular constantemente este líquido al tragarlo e inhalarlo y reemplazarlo a través de la “exhalación” y la micción.

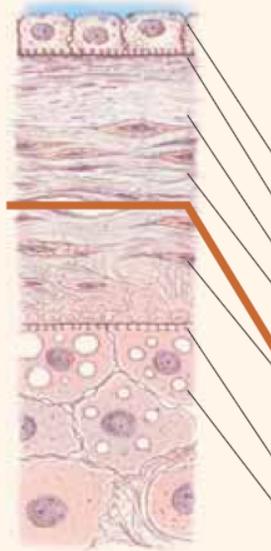
El líquido amniótico cumple numerosas funciones para el feto: protección de las lesiones externas al amortiguar golpes o movimientos súbitos, permitir su libre movimiento y desarrollo músculo-esquelético simétrico, mantener una temperatura relativamente constante como protección de la pérdida de calor y por último permite el desarrollo apropiado de los pulmones.

Las membranas fetales estructuralmente presentan dos capas conocidas y diferenciadas histológicamente como corion y amnios, las cuales pueden a su vez estratificarse en distintas láminas. La cavidad amniótica está limitada, de dentro hacia afuera, por dos membranas, el amnios y el corion.

El amnios es la membrana más interna, su origen es ectodérmico, deriva del citotrofoblasto y consiste en un epitelio de células cuboides o columnares que secretan colágeno tipo II, tipo IV y proteoglicanos (laminina, fibronectina, entre otros), con numerosas microvellosidades en la porción apical y en los bordes laterales. Estas microvellosidades favorecen las uniones intercelulares, estableciendo una barrera a los microorganismos y células inflamatorias. Su espesor es de 0.08 a 0.12 mm. Es avascular y no está inervada. En general, el amnios es 6 a 9 veces más resistente al estiramiento que la capa suprayacente, el corion. La capa compacta, adyacente al epitelio es una capa compacta, compuesta por tejido conectivo, la cual se puede considerar como el esqueleto fibroso principal del amnios, responsable de la fuerza tensil del amnios. Luego se encuentra la lámina fibroblástica donde se observan macrófagos envueltos de una matriz extracelular y células mesenquimales que son responsables de la secreción del colágeno encontrado en la lámina inmediatamente anterior. La capa intermedia o “esponjosa”, conocida así por su apariencia, se interpone entre el amnios y el corion, lo cual permite al amnios cierta libertad para deslizarse sobre el corion que se encuentra fijo y que está fuertemente fijado a la caduca y absorbe la mayoría de los traumas físicos que soportan las membranas ovulares ya que contiene proteoglucanos hidratados. (19)

El corion es un derivado mesodérmico constituido por células trofoblásticas que persiste después de la atrofia vellosa, contemporánea del crecimiento del saco vitelino. Su espesor es de 0.4 mm; está vascularizado y aporta, por difusión, los nutrientes al amnios. (Fig. 1)

La RPM puede explicarse por el adelgazamiento localizado de las membranas o por una lesión química.



Capa	Composición de la Matrix extracelular
<b>Amnios</b>	
Epitelio	
Membrana basal	Colageno tipo III, IV, V, lámina fibronectina
Capa compacta	Colageno tipo I, III, IV, fibronectina
Capa fibroblástica	Colageno tipo III, IV, V, I, lámina fibronectina
CAPA INTERMEDIA (ESPONJOSA)	Colageno tipo I, III, IV, proteoglicanos
<b>Corion</b>	
Capa reticular	Colageno tipo I, III, IV, V, VI, proteoglicanos
Membrana basal	Colageno tipo IV, fibronectina, lámina
Trofoblasto	

**Figura 1.** Representación esquemática de las membranas fetales a término y su composición extracelular correspondiente (32).

## **FACTORES QUE ALTERAN EL CONTENIDO Y CALIDAD DE COLAGENO EN LAS MEMBRANAS FETALES**

### **FACTOR MECÁNICO**

El adelgazamiento de las membranas es generalizado al aproximar el término y localizado cuando la RPM sobreviene antes del término. Puede presentarse una sobredistensión asociada con un hidramnios, embarazos múltiples o con la existencia de contracciones uterinas. Esta sobredistensión podría aumentar la producción de prostaglandinas E2.

Histológicamente, se observan modificaciones del tejido conjuntivo a nivel de la rotura: capa compacta adelgazada, red fibrilar, fibroblastos y las capas reticulares disociadas, desintegración de la capa esponjosa, reemplazada por material amorfo. En esta zona se ha encontrado adelgazamiento de la colágena tipo I, II y III y aumento de la tenascina, la cual se expresa durante la remodelación tisular. Esta zona de debilitamiento tensil se ha localizado cerca del cérvix antes del inicio del trabajo de parto. Con las contracciones uterinas aumenta la presión intrauterina, ejerciéndose mayor presión sobre la zona debilitada y culminando con la ruptura de membranas. En caso de la RPM a término, también se observa cerca del lugar de la rotura, un aumento de la apoptosis con fragmentación del ácido desoxirribonucleico (ADN) del núcleo y catabolismo del ácido ribonucleico (ARN) ribosomal (19).

### **FACTOR QUÍMICO**

La degradación de la colágena es mediada principalmente por una familia de más de 20 endopeptidasas, denominadas metaloproteasas de la matriz extracelular (MMP), las cuales se dividen en 4 clases principales:

- 1) colagenasas,
- 2) gelatinasas,
- 3) estromielisinas y
- 4) MMP de membrana celular.

Las MMP comparten características estructurales que incluyen:

- 1) Requerimiento absoluto de zinc como cofactor,
- 2) se sintetizan como preproenzimas,
- 3) se secretan al espacio extracelular como proenzimas inactivas,
- 4) se activan del zimógeno o proenzima a la enzima.

A pesar de la similitud en la estructura y activación de las MMP, existe una diferencia importante en la especificidad de los sustratos; por lo tanto, el catabolismo de los diferentes componentes de la matriz extracelular requiere de la acción concertada de varias MMP.

Puede encontrarse un aumento de la degradación del colágeno que, desde el punto de vista fisiológico, depende de las colagenasas. La síntesis de metaloproteinasas se ha localizado principalmente en las células amnióticas y en el trofoblasto, de manera que la capa compacta rica en colágeno y que garantiza la solidez de las membranas, se encuentra entre dos capas celulares provistas de actividad colagenolítica (19). Inhibidores tisulares regulan la actividad de estas

colagenasas, en particular los producidos por la capa fibroblástica (*tissue inhibitors of metalloproteinases [TIMP]-1*).

En cuanto a las membranas fetales, se ha observado que durante la RPM, la relación MMP/TIMP se desplaza hacia la degradación proteolítica de la matriz extracelular, es decir, aumenta la concentración de MMP y disminuye la de TIMP (20). Estos cambios reflejan una serie de eventos que controlan la degradación de la matriz extracelular de las membranas fetales, desde el inicio hasta el final del trabajo de parto.

## **DEFICIENCIAS NUTRICIONALES**

Las concentraciones deficientes de nutrimentos han sido relacionadas con la RPM. La relación de la vitamina C con el desarrollo de RPM, se ha sugerido debido al papel que la vitamina juega en la biosíntesis de colágena, siendo ésta el principal constituyente estructural de las membranas corioamnióticas. Recientemente la deficiencia de vitamina C también se ha relacionado con los mecanismos que aumentan la degradación de esta proteína. (21)

En cuanto al metabolismo de la colágena, se sabe que el ácido ascórbico estimula diferentes dioxigenasas, como son la prolil y la lisil hidroxilasa; enzimas encargadas de convertir a la prolina en 4-hidroxiprolina y a la lisina en 5-hidroxilisina durante la modificación postraducciona. La formación de estos aminoácidos hidroxilados es indispensable para la estabilización de la triple hélice de la colágena.

En condiciones normales, la procolágena sintetizada es secretada; sin embargo, una disminución en la formación de la hidroxiprolina por ausencia de ascorbato, origina una procolágena inestable en donde las cadenas se desnaturalizan rápidamente, aumentando su degradación intracelular y disminuyendo su secreción. Por otra parte, la procolágena secretada es procesada y ensamblada cerca de la superficie celular para formar las fibras de colágena, las cuales se estabilizan por la formación de uniones covalentes entre los residuos de lisina e hidroxilisina mediante la enzima lisil oxidasa. Esta enzima contiene un ion cobre en su sitio activo, por lo tanto, una deficiencia de este mineral origina colágena de baja calidad.

Por otra parte, se ha comprobado que la presencia de ascorbato influye la expresión y actividad de MMP en cultivos de células amnióticas.(22)

Así, ambos mecanismos: síntesis defectuosa de colágena e incremento de la actividad colagenolítica, explican por qué una mujer con concentración deficiente de vitamina C y/o cobre, presenta un mayor riesgo para presentar RPM.

## **FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS**

### **INFECCIÓN**

La infección cervicovaginal y/o corioamniótica representa la causa más común asociada a RPM; la colonización y desarrollo de microorganismos patógenos, condicionado o en asociación con disminución de la flora bacteriana nativa es necesariamente acompañado de la inducción de la respuesta inflamatoria que es coordinada por células de estirpe inmunológica que se localizan en

el trato reproductivo de la mujer embarazada, tales como linfocitos T, células NK, monocitos/macrófagos y polimorfonucleares, así como células de esencia no inmunológica de origen materno (decidua) y fetal (membranas corioamnióticas).(23) Cada uno de estos linajes celulares contribuye con diferentes moléculas de señalización que formarán un coctel complejo y de composición variable a lo largo del tiempo, que consiste en citocinas, interferones, factores de crecimiento, prostaglandinas, etc., que en ausencia activan, promueven y regulan la progresión de las funciones efectoras y reguladoras de la respuesta inflamatoria inespecífica, así como la activación del sistema inmunológico adaptativo, de tal forma e intensidad que se delimite y erradique al agente(s) patógeno(s) desencadenante del fenómeno, sin dañar o tener efecto deletéreo sobre el huésped.(24)

Estos conceptos correlacionan también con la perspectiva actual que tenemos de que el trabajo de parto normal es una resultante de la activación del fenómeno inflamatorio y en general aceptamos que la red de señales inflamatorias, además de su función como respuesta de defensa innata, tiene efectos directos e indirectos sobre diversos mecanismos fisiológicos del inicio y progresión del trabajo de parto.(25) Esto incluye la activación del mecanismo central de daño a las membranas y que termina por producir la degradación del tejido conectivo.

Existe información que demuestra que las citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-8 (IL-8) son capaces de activar el mecanismo de degradación de los componentes de la matriz extracelular de las membranas corioamnióticas, a través de la inducción de la síntesis y secreción de todas las MMP señaladas en la sección previa.

Como se mencionó, todas estas señales se originan de manera distinta en células locales de corioamnios o en células que arriban al entorno coriodecidual, lo que abre la posibilidad de distintas poblaciones celulares que se encargan de la activación del proceso. Ahora sabemos que las membranas fetales muestran polaridad de respuesta ante la agresión bacteriana y que es el corion el tejido que termina coordinando la respuesta de secreción de citocinas, de manera independiente al sitio del primer contacto con los microorganismos.

Una de las más potentes señales para la inducción de expresión de MMP es la IL- $\beta$ , que además de esta propiedad, es inductora de la síntesis de prostaglandina sintetasa en el tejido amniótico, enzima encargada de producir la prostaglandina E2 (PGE2) y PGE2 $\alpha$  quienes a través de su función uterotónica son capaces de promover la aparición de contracciones uterinas que sumadas a la RPM, terminan desencadenando el mecanismo completo del trabajo de parto sea de término o pretérmino.

Con este planteamiento expuesto, se acepta que la infección es un factor desencadenante de la RPM y que existen varios mediadores y rutas fisiopatogénicas que permiten conectar estos fenómenos de manera causa/efecto. Sin embargo es bien sabido que no todas las mujeres con infección cervicovaginal y/o coriodecidual se complican hacia RPM y también sabemos que no en todas las mujeres con RPM es posible documentar infección cervicovaginal.

Por un lado ha sido posible demostrar que el fenómeno infeccioso y la respuesta inflamatoria muestra diferentes fenotipos clínicos que se explican por la suma de propiedades del agente infeccioso y la capacidad de respuesta de la mujer embarazada.(16)

## PROPIEDADES DEL AGENTE INFECCIOSO

Toda evidencia que existe en la literatura apunta a la existencia de microorganismos que son característicos de la RPM. Los reportes señalan a *Streptococcus* del grupo B *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* y *Gardnerella vaginalis*, como los responsables principales de las infecciones detectadas en líquido amniótico, en la corioamnionitis y en la RPM.

Una condición adicional que debe ser considerada en el establecimiento de una infección que resulte en RPM es su localización en compartimientos específicos, como lo es el coriodecidual. La capacidad para instalarse en nichos específicos como éste presupone la existencia de factores de colonización que es muy probable que no todos los microorganismos posean.

Por otro lado, esta localización específica hace poco accesible la identificación de la infección y es muy probable que un inóculo bacteriano permanezca subclínico y no sea detectado con los métodos convencionales, y sin embargo, sea capaz de inducir una respuesta inflamatoria local y crónica que termine por desencadenar la RPM. Es posible que el efecto crónico de la presencia de microorganismos sea la clave en la inducción de la complicación obstétrica. Este fenómeno podría coexistir con condiciones como vaginosis bacteriana, proceso en el cual existen signos y síntomas de un proceso infeccioso, pero no se presenta el fenómeno inflamatorio en toda su expresión, pero es definitivamente crónico y podría entonces representar una fuente de microorganismos que podrían ascender hacia la cavidad uterina en diferentes momentos.(27)

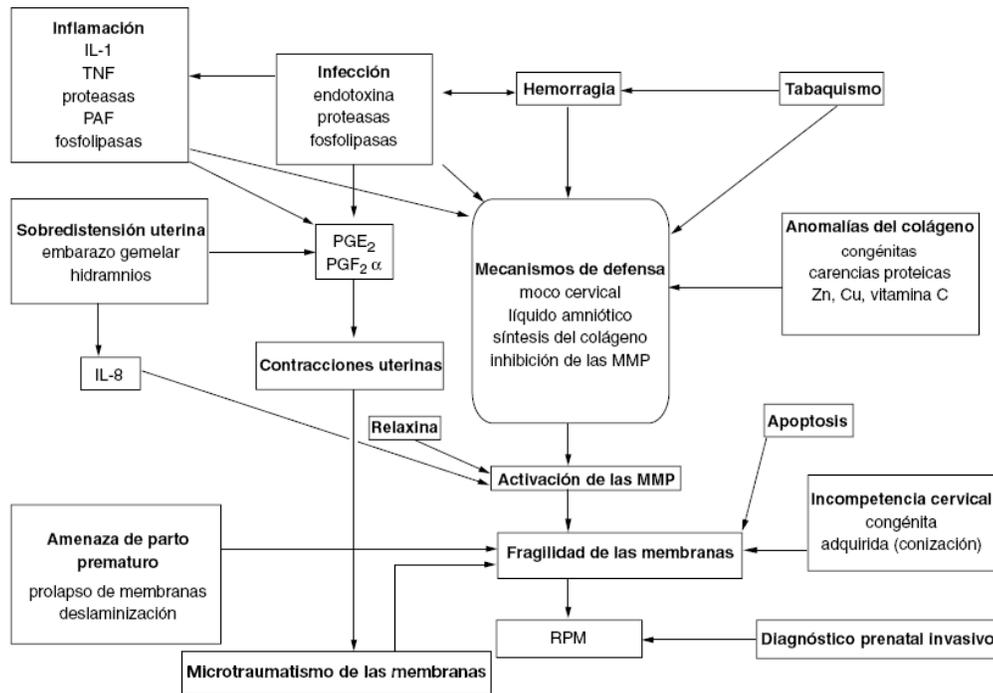
La característica típica de la vaginosis bacteriana es la disminución de la flora nativa vaginal (fundamentalmente lactobacilos productores de peróxido de hidrógeno), la cual es reemplazada principalmente por *Gardnerella vaginalis*, que en asociación con otros monotipos como *Prevotella* spp. (formalmente *Bacteroides* spp., *Peptoestreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Mobiluncus* spp., y *Mycoplasma hominis*), se presenta entre un 13 a 50% de todos los embarazos, tanto en forma sintomática como asintomática. La vaginosis se asocia con valores de riesgo para RPM de alrededor de 2, lo que podría parecer un valor de riesgo relativo bajo, tomando en cuenta la alta prevalencia con la que se presenta la vaginosis bacteriana.

A manera de conclusión, se puede decir que en la activación del proceso inflamatorio no solo participa el fondo materno y fetal, sino que se necesita la presencia de un grupo de microorganismos o combinaciones de ellos para activar las vías inflamatorias que desembocan en la RPM.

## PAPEL DEL FETO EN LA GÉNESIS DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

Desde hace varios años se ha señalado que el feto es capaz de participar en la respuesta inflamatoria que acompaña al parto pretérmino asociado a la infección intrauterina. Su participación es completamente factible dado que, aunque el sistema inmunológico adaptativo o específico es inmaduro, el brazo efector innato (por ejemplo la inflamación) es completamente funcional en el feto durante la vida intrauterina. De esta manera, el feto podría iniciar y/o amplificar la respuesta materna ante el insulto bacteriano y ésta sería una manera de comprender el porqué cuando la infección alcanza el espacio intraamniótico, la respuesta que conduce al parto es irreversible.

Una condición adicional que podría incrementar la participación del feto en la inducción de estos fenómenos y más relevante a la RPM, es lo relacionado a la presencia de genes hiperrrespondedores en las membranas fetales, que al hacer contacto con los microorganismos que llegan desde la cavidad vaginal, responden de manera exagerada en comparación con los tejidos maternos circundantes.



2 RPM: rotura prematura de membranas; IL: interleucina; TNF: tumor necrosis factor; PAF: factor activador de plaquetas; Zn: cinc; Cu: cobre; MMP: metaloproteasas; PG: prostaglandinas.

Fuente: Pasquier JC, Audra P, Boog G, Martin X et Mellier. Rotura prematura de membranas antes de las 34 semanas de amenorrea. Enciclopedia médico quirúrgica, Elsevier Masson, Obstetricia, 5-072-B-10, 2002, 14p.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de RPM se basa inicialmente en la anamnesis de la paciente y el examen físico. Éste se confirma mediante exámenes paraclínicos en caso necesario. En general, el diagnóstico es sencillo, la paciente ha notado una pérdida de líquido transvaginal o la sensación de humedad perineal continua. El interrogatorio nos brinda el 90% de diagnóstico y la exploración física debe incluir la altura del fondo uterino, la presentación fetal y la apreciación clínica de la cantidad de líquido amniótico, colocando un espéculo estéril a nivel del fondo de saco vaginal posterior. Aunque también es posible que todo el líquido amniótico se haya perdido y no esté presente en el fondo de saco vaginal posterior. En este caso, el diagnóstico es más difícil.

La exploración manual sólo está indicada en pacientes que acuden con trabajo de parto y nunca deberá realizarse antes de la especuloscopia ya que altera las pruebas, disminuye el periodo de latencia (28) y existe un riesgo de introducir bacterias en el endocervix con la exploración digital.

En la especuloscopia se debe tener especial atención en las características de las secreciones genitales: meconio, orina, moco cervical, sangre y acumulo de líquido amniótico en vagina. Si no se visualiza líquido amniótico en el fondo de saco, solicitar a la paciente que realice la maniobra de Valsalva y comprimir el fondo uterino para evidenciar la salida de líquido amniótico a través del canal cervical. Aunque también es posible que todo el líquido se haya perdido y no esté presente en el fondo de saco vaginal. En caso de no poder tomar las muestras es adecuado esperar de 12 a 24 hrs. para que se acumule líquido suficiente para tomar las pruebas.

Los exámenes paraclínicos permiten aproximar el diagnóstico de forma indirecta visualizando el déficit de líquido amniótico o directamente, reconociendo las características propias del líquido amniótico que se pierde.

En la actualidad, existen varias pruebas basadas en el estudio de la variación del pH vaginal o la determinación de los constituyentes del líquido amniótico.

Las dos tradicionales pruebas diagnósticas de la RPM son la cristalografía y la prueba con papel de nitrazina.

La cristalografía consiste en dejar secar el frotis vaginal que se coloca en un portaobjetos y se deja secar a temperatura ambiente, el líquido amniótico produce una cristalización microscópica en un patrón de "helecho" que se observa al microscopio. Este fenómeno se debe a la interacción de las proteínas y sales del líquido amniótico, y confirma de forma precisa la RPM en el 85% al 98% de los casos, produce falsos negativos (5-10%) que pueden ocurrir por contaminación con sangre, semen o huellas digitales en la laminilla. Pueden existir resultados falsamente positivos si se recoge moco cervical, que también cristaliza "en helecho" pero normalmente lo hace en un patrón más "floral". La prueba de cristalización no se afecta por meconio, cambios del pH vaginal y relaciones de sangre/líquido amniótico de hasta 1:5. El patrón "de helecho" en muestras muy contaminadas con sangre es atípico y suele aparecer más esquemático.

La prueba de nitrazina, consiste en evaluar el pH de las paredes vaginales o fondo de saco posterior. Debido a que el pH vaginal es de 4.5-6.0 y el pH del líquido amniótico es ligeramente alcalino, entre 7.1-7.3. La prueba de nitrazina, consiste en evaluar el pH de las paredes vaginales o fondo de saco posterior. El papel de nitrazina vira de un color amarillo a uno azul en la presencia de pH alcalino. La prueba de nitrazina es precisa en el 90% al 98% de los casos. Pueden aparecer resultados falsamente positivos en caso de infecciones que aumentan el pH vaginal (p. ej., *T. vaginalis*), en presencia de sangre, semen, antisépticos o, más raramente, en presencia de moco cervical. Además, esta prueba para que tenga valor debe hacerse dentro de las 4 horas siguientes a la ruptura de membranas ya que en un tiempo mayor disminuye su especificidad. (8,28)

AmniSure® es un nuevo dispositivo que se basa en inmunocromatografía. Se utilizan tres anticuerpos monoclonales en la prueba para detectar alfa microglobulina placentaria tipo 1 (PAMG-1); se reporta sensibilidad de 99% y especificidad de 99%. La PAMG-1 es una proteína que se expresa en la placenta y es secretada dentro del líquido amniótico. Las desventajas de este

procedimiento son que no está disponible aún en México, es costoso, se presentan falsos negativos con sangrado transvaginal y debe realizarse antes de las 12 horas de la sospecha de RPM, además que se debe mantener a cierta temperatura.(29)

La prueba de la “flama” consiste en aplicar un extendido de líquido amniótico en un portaobjetos y pasarlo por un mechero. Al desecarse, las proteínas se precipitan y forman una capa blanquecina similar a la de clara de huevo. Tiene un valor de predicción del 80%, pero las falsas positivas son frecuentes. (30)

El ultrasonido no es una prueba diagnóstica de RPM, sin embargo, se debe realizar una exploración ecográfica para medir el volumen de líquido amniótico en mujeres con RPM pretérmino para determinar la presentación fetal, el peso estimado y la edad gestacional. Si el diagnóstico no es seguro el hallazgo de la ausencia o disminución de líquido ayuda a confirmar el diagnóstico. Se debe considerar la posibilidad de polihidramnios previo a la rotura cuando se observa abundante líquido amniótico residual tras confirmar el diagnóstico de RPM.

La amniocentesis puede ser usada para confirmar el diagnóstico de RPM si las pruebas anteriores son dudosas. Éste es un procedimiento invasivo, que requiere la infusión de una ampolla de índigo de carmín (o complejo B) diluido en 10 a 20 ml de solución estéril en la cavidad amniótica a través de una aguja de amniocentesis; luego se deja una compresa en la vagina durante 30 a 40 minutos. La presencia de color rojo (o amarillo) en la compresa confirma el diagnóstico de RPM. El azul de metileno no se debe usar porque se ha asociado con anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia y metahemoglobinemia. La amniocentesis también puede ser usada para confirmar el diagnóstico de infección intraamniótica (glucosa menor que 16 - 20 mg/dl, gran positivo o cultivo de líquido amniótico positivo) y madurez pulmonar fetal.

## **MANEJO**

### **CONSIDERACIONES GENERALES**

Dado que el principal predominante de la morbilidad y la mortalidad perinatal es la edad gestacional, se toma como punto de partida para el tratamiento. Aunque el manejo conservador ofrece un beneficio potencial para el neonato, debe tener presente que este beneficio sólo se alcanza cuando se prolonga el embarazo lo suficiente como para disminuir la morbilidad dependiente de la edad gestacional (madurez pulmonar) y se previene la infección neonatal. La elección del manejo, conservador o agresivo, deberá fundamentarse de acuerdo al riesgo materno y fetal, las posibles complicaciones neonatales y la infraestructura hospitalaria disponible.

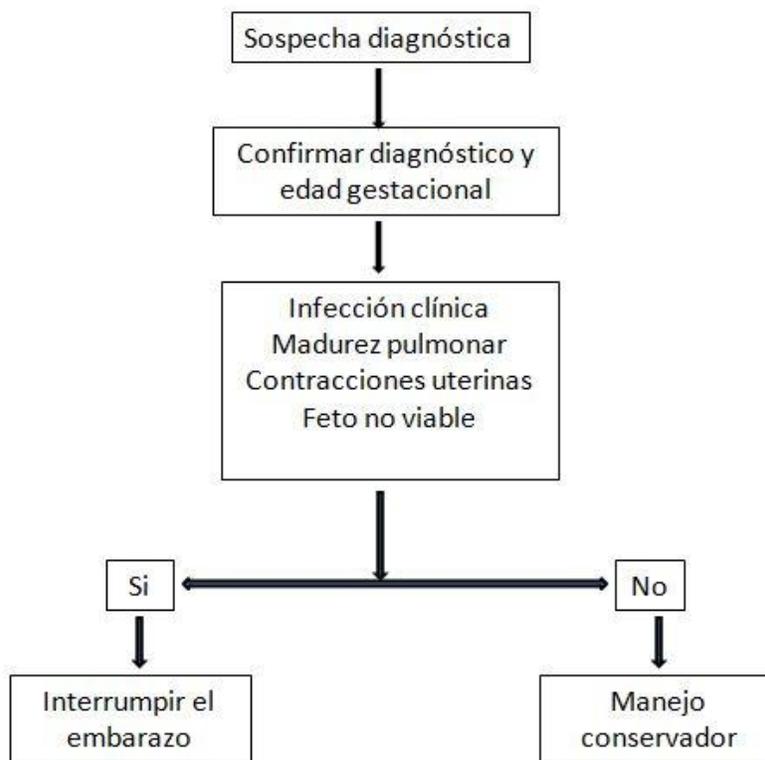
### **EVALUACIÓN INICIAL**

En la evaluación inicial se corrobora la edad gestacional y se establece el grado de madurez pulmonar, el riesgo de infección y el bienestar fetal. En las pacientes con trabajo de parto, infección intrauterina, malformaciones fetales incompatibles con la vida, sangrado vaginal o prueba de estrés no reactiva, es mejor interrumpir el embarazo, independientemente de la edad gestacional. En caso de que se decida por manejo conservador, considerar si se dispone de un quirófano y una unidad de cuidados intensivos neonatales para interrumpir el embarazo en

cualquier momento. Si este requisito no se cumple, se deberá trasladar inmediatamente a la paciente a un centro de tercer nivel de atención.

La edad gestacional se establece de acuerdo a la fecha de la última menstruación y al primer ultrasonido disponible. En el ultrasonido de ingreso se determina: edad gestacional, peso fetal, presencia de malformaciones mayores, presentación fetal, localización placentaria, índice de líquido amniótico (ILA) y sitio de punción para amniocentesis. La cuantificación de ILA menor de 5 cm se asocia con mayor riesgo de corioamnioítis, endometritis, sepsis neonatal de inicio temprano y periodo de latencia corto.(31)

## FLUJOGRAMA DE LA PACIENTE CON RPM DE TÉRMINO



Fuente: Tena G, Arechavaleta F, Ruptura prematura de membranas pertérmino, Obstetricia y Medicina Perinatal, artículo 17, 2006

## **INFECCIÓN INTRAAMNIÓTICA**

La infección intraamniótica subclínica es una de las causas más frecuentes de RPM (40%). Establecer su diagnóstico con base en criterios clínicos es poco útil, debido a que generalmente es subclínica, es decir no manifiesta signos típicos de infección.

El diagnóstico de corioamnioítis clínica se realiza mediante los siguientes datos clínicos, que fueron establecidos por Gibbs y cols: Temperatura axilar igual o mayor a 38°C, acompañado de la presencia de al menos dos de los siguientes signos: útero doloroso, olor vaginal desagradable, leucocitosis superior a 15 000 células/mm<sup>3</sup>, taquicardia materna superior a 100 latidos/min, taquicardia fetal superior a los 160 latidos/min, aumento de la contractilidad uterina, dolor pélvico al movimiento.(32)

La aparición de los signos de infección habitualmente son tardíos, lo que implica que los procesos fisiopatológicos han avanzado en forma importante. Debido a que la infección intraamniótica es indicación de interrupción del embarazo y a que solo el 1 al 2% de las pacientes presentan corioamnioítis clínica al ingreso, es importante considerar la utilidad de amniocentesis en el diagnóstico temprano de infección.

El concepto de infección intraamniótica subclínica implica la presencia de un cultivo positivo. Sin embargo, su utilidad desde el punto de vista clínico, es baja, debido a que hay que esperar el resultado 48 horas para decidir el manejo.

## **MADUREZ PULMONAR**

El objetivo del manejo conservador es prolongar el periodo de latencia para inducir la madurez pulmonar y disminuir el síndrome de dificultad respiratoria. Por lo tanto, la evaluación de la madurez pulmonar es crucial para tomar decisiones, ya que no tiene caso continuar el embarazo con la presencia de madurez pulmonar. La madurez pulmonar fetal la podemos evaluar en el líquido amniótico obtenido por amniocentesis o del que se acumula en la vagina en el fondo de saco posterior.

En el análisis de lípidos obtenidos por ambas vías, no hubo diferencias significativas en la concentración de fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, lecitina y esfingomielina (L/E). En las pacientes con fosfatidilglicerol positivo y la relación de L/E mayor de 2, la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria fue prácticamente nula. La contaminación bacteriana no altera la prueba de L/E, pero ocasiona falsos positivos en la de fosfatidilglicerol. Es importante considerar que en embarazos menores de 34 semanas de gestación con RPM la frecuencia de fosfolípidos maduros es del 50% y la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria con L/E inmaduras es del 33%.(14)

Un estudio de pacientes con RPM entre las 26 y 34 semanas de gestación, a las que se les practicaron amniocentesis semanales hasta la presencia de madurez pulmonar o infección intraamniótica como criterio de interrupción del embarazo, se les comparó contra un grupo al que no se le realizó amniocentesis. Se encontró que en el grupo de amniocentesis: la frecuencia de sufrimiento fetal agudo, la morbilidad y la estancia hospitalaria del neonato, fue menor; por lo que la amniocentesis utilizada en forma rutinaria puede ayudar a tomar decisiones más pertinentes en el manejo de la RPM.(12)

## BIENESTAR FETAL

Sin lugar a dudas, la determinación del bienestar fetal constituye la piedra angular para la toma de decisiones en el manejo conservador de la RPM.

Actualmente el perfil biofísico es el método más preciso para evaluar el bienestar fetal; sin embargo, en aquellas instituciones con gran demanda de trabajo se puede utilizar la prueba sin estrés, el índice de líquido amniótico y reservar el perfil biofísico en caso de que las anteriores muestren deterioro.

La interpretación de la prueba sin estrés (PSS) en la paciente con RPM es particularmente difícil, ya que la falta de reactividad puede ser por prematuridad, infección o hipoxia. Los trazos reactivos son más frecuentes en pacientes con RPM, probablemente por una madurez acelerada del sistema nervioso fetal o por compresión funicular, lo que resulta en aceleraciones variables de la frecuencia cardíaca fetal.

Es por esto, que la falta de reactividad no se debe atribuir exclusivamente a la prematuridad sin antes hacer más estudios. De igual manera, es más frecuente observar desaceleraciones aisladas en las pruebas sin estrés de pacientes con RPM y oligohidramnios. Aunque diversos estudios han demostrado que la prueba sin estrés puede reducir la infección, la tasa de falsas-positivas es alta (33%), por lo que es inadecuado tomar decisiones en base únicamente en la prueba sin estrés.(33,34)

Las pacientes con RPM y oligohidramnios tienen un periodo de latencia más corto. Cuando la bolsa mayor es  $\leq 1$  cm., la incidencia de infección intraamniótica, corioamnioítis y sepsis neonatal es mayor que cuando es  $\geq 2$  cm. Una explicación es que las propiedades antibacterianas del líquido amniótico disminuyen al reducirse el volumen del líquido amniótico, además de que la misma infección intraamniótica puede alterar la producción del líquido amniótico.

La relación del perfil biofísico y la infección intraamniótica ha sido estudiada ampliamente. Un perfil biofísico menor o igual a 7, tiene una alta capacidad para predecir corioamnioítis y sepsis neonatal (sensibilidad 94%, especificidad 97%, VPP 94% y VPP 97%). Un estudio evaluó tres grupos de 73 pacientes con RPM mayor a 25 semanas de gestación: compararon el perfil biofísico, el manejo expectante y la amniocentesis. Se encontró que cuando el perfil biofísico es menor a 7 se utilizaba para predecir la interrupción del embarazo, disminuía significativamente la infección, la amnioítis y Apgar a los 5 minutos menor a 7. Sin embargo, otros autores no han podido reproducir estos resultados, al comparar el perfil biofísico contra cultivos de cordocentesis y amniocentesis. (34)

Hasta este momento, no hay evidencias suficientes que determinen la frecuencia con la que debe realizarse el perfil biofísico. Canavan, recomienda realizar el perfil biofísico dos veces por semana a pacientes con índice de líquido amniótico igual o mayor a 5 y perfil biofísico diario a pacientes con índice de líquido amniótico menor a 5.(12) La utilidad del ultrasonido doppler en la RPM aún o está bien establecida.(12)

## **CORTICOSTEROIDES**

En diversos estudios de meta-análisis se ha reportado consistentemente que los corticoides antenatales en pacientes con manejo conservado de RPM pretérmino reduce sustancialmente el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (20% vs 35.4%), hemorragia intraventricular (7.5% vs 15.9%) y enterocolitis necrotizante (0.8% vs 4.6%) sin incrementar significativamente el riesgo de infección materna (9.2% vs 5.1%) o neonatal (7% vs 6.6%). (35)

En dos estudios prospectivos de corticosteroides antenatales junto con antibióticos se reportó menor síndrome de dificultad respiratoria (18.4% vs 43.6%) y no se incremento la infección perinatal (3% vs 5%) con corticoides antenatales después de RPM pretérmino entre las 24 y 34 semanas de gestación y menor muerte perinatal para aquellos que permanecieron embarazadas por lo menos 24 horas después del inicio del tratamiento (1.3% vs 8.3%). (36)

The National Institutes of Health Consensus Development Panel ha recomendado un curso único de esteroides antenatales para las pacientes con RPM antes de las 32 semanas de gestación en ausencia de infección. (37)

El RCOG recomienda corticoides antenatales en pacientes con RPM pretérmino entre las semana 24 y 34 de gestación. Se recomienda un curso único de esteroides antenatales de betametasona 12 mg vía intramuscular cada 24 horas por dos dosis o dexamentasona 6 mg vía intramuscular cada 12 horas por 4 dosis. (38)

En la actualidad no se recomiendan cursos múltiples de esteroides antenatales, ya que existe evidencia en animales que se asocia a menor peso cerebral y hepático, alteraciones en la conducta sexual y concentraciones de neurotransmisores. En humanos se ha reportado mayor incidencia de restricción en el crecimiento intrauterino y muerte neonatal en fetos menores de 28 semanas de gestación sin demostrarse ningún beneficio neonatal en comparación con un curso único.

Un curso único de esteroides antenatales debe administrarse en embarazos menores de 32 semanas de gestación para reducir el síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y mortalidad perinatal, sin que se relacione a un incremento del riesgo de infección materna. La eficacia de esteroides entre las 32 y 33 semanas de gestación es poco clara, pero el tratamiento puede ser beneficioso, particularmente si no existe madurez pulmonar fetal. (39)

## **ANTIBIÓTICOS**

Los objetivos de la antibioticoterapia son dobles: tratar la infección y retrasar el comienzo del trabajo de parto. Los fármacos utilizados deben ofrecer varias cualidades: deben adaptarse a las bacterias presentes, penetrar en los tejidos maternos y en el compartimento fetal y no ser nocivos para la madre y el feto.

La antibioticoterapia puede tener dos efectos contra la infección: por un lado, tratar la infección intrauterina subclínica o clínica y, por otro lado, prevenir la infección ascendente.

Existen evidencias de que los antibióticos ayudan a:

- a) Prolongar el tiempo de latencia del embarazo, lo cual favorece la madurez pulmonar dependiente de la edad gestacional e inducida por esteroides. Se encontró una reducción en el parto a las 48 horas y a los 7 días con un riesgo relativo de de 0.71 y 0.80, respectivamente. (40)
- b) Disminuir la morbilidad infecciosa neonatal como la sepsis, neumonía y hemorragia intraventricular. (40)
- c) Disminuir la incidencia de infección materna por deciduitis, sepsis y corioamnioitis. (40)
- d) Reducción neonatal de complicaciones asociadas a prematuridad, disminución en el uso de terapia intensiva y requerimientos de oxígeno. (40)

La incidencia de síndrome de dificultad respiratoria, persistencia del conducto arterioso, y las anomalías cerebrales severas tienden a disminuir con la terapia antibiótica. (41-45)

Un gran número de esquemas de antibióticos se ha descrito para prolongar el periodo de latencia y su uso rutinario es recomendado con base en los estudios disponibles.

En los más grandes estudios multicéntricos, controlados, con asignación aleatoria para el uso de antibióticos, se ha demostrado beneficio en la combinación de ampicilina-eritromicina intravenosa las primeras 48 horas, seguidas de amoxicilina y eritromicina vía oral por 5 días comparado con placebo; se encontró prolongación del embarazo hasta por 3 semanas y disminución de la morbimortalidad neonatal ocasionada por SDR, sepsis temprana, hemorragia intraventricular severa, enterocolitis necrotizante severa y enfermedad pulmonar crónica, además de reducir el riesgo de corioamnioitis.

La amoxicilina con ácido clavulánico se ha asociado a un aumento significativo en la incidencia de enterocolitis necrotizante neonatal comparada con placebo con un riesgo relativo de 4.6. (40)

Es importante resaltar que la administración de antibióticos para prolongar el periodo de latencia es independiente de los utilizados en la prevención de infección de estreptococo del grupo B en pacientes con ruptura prematura de membranas a término y pretérmino. (41)

La profilaxis para estreptococos B recomendada es: penicilina 5'000,000 UI en bolo, posteriormente 2'500,000 UI cada 4 horas, o ampicilina 2 g seguida de 1 g intravenoso cada 4 horas durante el trabajo de parto o antes de la cesárea. En pacientes alérgicas a penicilina se recomienda eritromicina 500 mg IV cada 6 horas o clindamicina 900 mg cada 8 horas IV. (40)

## **TOCOLISIS**

Datos actuales no confirman que la terapia con tocolíticos después de la RPMP reduzca la morbimortalidad neonatal. Asimismo, debido a que la infección intrauterina, liberación de prostaglandinas y citoquinas están asociadas al parto, y estos fármacos pueden retrasarlo, no está recomendado por algunos expertos tratar a estas pacientes con útero-inhíbidores. (8)

El uso de tocolisis profiláctica en pacientes con RPMP no se ha asociado a prolongación del embarazo, por lo que no se recomienda su uso en pacientes sin actividad uterina. (5) Se ha reportado que la tocolisis después de la RPMP no aumenta la latencia entre la ruptura de membranas y el parto, no asociándose a reducción de la morbilidad neonatal. (8)

La tocolisis terapéutica no se ha relacionado con prolongación del embarazo. El resultado de diversos estudios con asignación aleatoria de pacientes con actividad uterina y RPMP no sugiere un beneficio en lo referente a la prolongación del embarazo o reducción de la morbimortalidad perinatal, ni en el aumento del periodo de latencia o disminución de la morbimortalidad neonatal. (42,43)

Dado que no existe una evidencia clara de que la utero-inhibición mejore el resultado neonatal en pacientes con RPMP, no es recomendable su uso. Sin embargo, en aquellas pacientes con actividad uterina que requieran ser enviadas a otra unidad o recibir corticoides, se deben considerar los tocolíticos. (8) Por lo tanto, la utilización de estos fármacos no debe ser una práctica generalizada. (44)

## **RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS “PREVIABLE” O DEL “SEGUNDO TRIMESTRE”**

Se considera un embarazo previable cuando éste se encuentra por debajo de 23 semanas de gestación, se estima que la supervivencia neonatal en este grupo de pacientes posterior a la ruptura de membranas es muy baja, siendo la mortalidad perinatal a la semana 21 de gestación del 100%, y en forma progresiva va disminuyendo conforme se incrementa la edad gestacional. A la semana 25 se reporta un 25% de mortalidad. (7,8,45,46)

En el reporte de resultados con manejo expectante dio como resultado una media de solo 2-3 días de latencia a la presentación espontánea del parto, a pesar del tratamiento antibiótico agresivo, del cual el 80% falleció, y el resto presentó una morbilidad mayor, además 192 de que las pacientes presentaron una mayor morbilidad asociada con corioamnionitis, retención placentaria y hemorragia posparto, principalmente. (45)

No existe ningún acuerdo general o evidencia que demuestre algún beneficio en mantener a la paciente en observación con un manejo expectante. El nacimiento de un producto previable es letal en forma inmediata, y en un feto periviable se asocia con una morbilidad mayor en los sobrevivientes. Entre las complicaciones maternas se incluyen principalmente procesos infecciosos como corioamnionitis (39%), endometritis (14%), sepsis materna (0.8%) que puede llevar a la muerte a la paciente; desprendimiento de placenta (3%), retención de placenta y hemorragia posparto (12%). De las complicaciones fetales: muerte perinatal en la mayoría de los casos, y de los sobrevivientes: morbilidad importante como hipoplasia pulmonar, síndrome de dificultad

respiratoria, enfermedad pulmonar crónica, reflujo gastroesofágico severo, agenesia renal, trombosis aórtica, hidrocefalia, atresia ileal, pérdida auditiva, hidronefrosis, osteopenia generalizada y sepsis.(7,8,45,46)

La hipoplasia pulmonar fetal y deformidades esqueléticas presentes en los fetos con RPM prolongada son similares a las ocurridas en el síndrome de Potter, donde las deformidades faciales y de miembros son características. La duración del oligohidramnios persistente es la variable más significativa para la presencia de anomalías esqueléticas. (46)

#### **MANEJO CONSERVADOR DE LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS “LEJOS DEL TÉRMINO”: DE LA VIABILIDAD FETAL HASTA LAS 34 SEMANAS DE GESTACIÓN.**

Está recomendado en embarazos entre la viabilidad fetal y hasta las 34 semanas de gestación.(7,47) El manejo debe ser hospitalario, selectivo, y no deben existir contraindicaciones para este manejo como trabajo de parto, corioamnioitis, sufrimiento fetal, DPPNI, malformaciones fetales incompatibles con la vida, óbito fetal. Asimismo, la paciente debe conocer los riesgos maternos y fetales del manejo conservador, y dar su consentimiento informado. (7,47)

La paciente deberá permanecer en reposo para permitir la reaccumulación de líquido amniótico en la cavidad intrauterina y no se realizarán tactos vaginales, a menos que esté en trabajo de parto. Se iniciará antibióticoterapia y un curso único de esteroides. (7)

La paciente debe vigilarse periódicamente en busca de infección, compresión del cordón umbilical, DPPNI, así como documentarse bienestar fetal y trabajo de parto. No existe consenso en la literatura de cuál es la frecuencia óptima de esta vigilancia. Se recomienda la evaluación ultrasonográfica periódica del líquido amniótico.

La monitorización electrónica de la frecuencia cardíaca fetal y la vigilancia de la contractilidad uterina deben ser realizadas al menos diariamente, por el riesgo elevado de compromiso fetal e infección intraamniótica.(1,2,24) Se recomienda perfil biofísico fetal diario.(48) Un puntaje de PBF igual o menor a 6 puntos se asocia con infección intraamniótica en las 24 horas previas a la interrupción del embarazo, sobre todo asociado con ausencia de movimientos respiratorios fetales.(49) La sensibilidad y falsos positivos del PBF anormal para predecir corioamnioitis varía del 25-80% y 2-9%, respectivamente. (47)

La amniocentesis tiene el inconveniente de ser un método invasivo, el resultado del cultivo puede tomar varios días y la tasa de éxito para obtener líquido amniótico varía del 49-98%. La infección intrauterina es definida por la presencia de cultivos positivos en líquido amniótico los cuales se encuentran positivos en el 30-36% de las pacientes con RPMP. Los cultivos positivos incrementan el riesgo de parto pretérmino, sepsis y morbilidad neonatal severa. (7)

Existen pruebas rápidas y sensibles en líquido amniótico para el diagnóstico de infección intraamniótica subclínica como la combinación de interleucina 6 (>7.9ng/mL), cuenta de leucocitos (>30 células/uL), tinción de Gram y glucosa (<10 mg/dL) con sensibilidad del 92.9% y especificidad del 47%. (14)

Existen reportes que asocian la infección intraamniótica subclínica y el resultado neonatal adverso. La utilidad de la amniocentesis en la mejoría del resultado perinatal aún no se ha determinado, por lo que no se recomienda la amniocentesis rutinaria en el manejo de las pacientes con RPMP.(47)

La sensibilidad y falsos positivos de la leucocitosis en la detección de la corioamnioitis clínica varía del 29-47% y 5-18%, respectivamente.(47)

El oligohidramnios (bolsa mayor <2 cm) se ha asociado a periodos de latencia cortos y amnioitis. Sin embargo, el volumen de líquido amniótico no predice adecuadamente la evolución del embarazo y no debe utilizarse como parámetro único para la toma de decisiones. (7)

Dado que el reposo prolongado incrementa el riesgo de trombosis venosa, está indicado el uso de medias elásticas antitrombóticas (el vendaje habitual no sirve para nada), ejercicios con las piernas, y en pacientes de alto riesgo, considerar el uso de heparina de bajo peso molecular.

Los criterios de interrupción del embarazo son: sufrimiento fetal, (PSS con bradicardia, desaceleraciones variables persistente, o perfil biofísico menor de 6), la presencia de infección y de complicaciones como el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y el prolapso de cordón umbilical. Se recomienda interrumpir el embarazo por vía cesárea.

#### **RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS “CERCA DEL TÉRMINO”: 34 A 36 SEMANAS DE GESTACIÓN**

Cuando la RPM ocurre después de las 34 semanas de gestación, el riesgo de mortalidad y morbilidad perinatal es bajo si se interrumpe el embarazo y el manejo conservador aumenta el riesgo de amnioítis (16% vs 2%), prolonga la estancia hospitalaria (5.2 vs 2.6 días) y disminuye el pH del cordón umbilical (7.25 vs 7.35). (50)

Dicho manejo no se ha asociado a una disminución de la morbilidad neonatal. Por lo que se recomienda el nacimiento expedito del producto. No están indicados tampoco esteroides para madurez pulmonar fetal en este grupo. (7)

El manejo clínico incluye documentar la madurez pulmonar, descartar la presencia de infección, evaluar el bienestar fetal y establecer los riesgos de complicaciones inminentes como prolapso de cordón. La presencia de meconio o sangrado vaginal son sugerentes de sufrimiento fetal agudo y DPPNI y descartan la posibilidad de manejo conservador. En ausencia de contraindicación obstétrica, se recomienda interrumpir el embarazo por vía vaginal. La inducción de madurez cervical con prostaglandinas está indicada en casos de cérvix desfavorable. La conducción de trabajo de parto requiere de monitorización fetal intraparto. La utilización de fórceps a esa edad gestacional es controversial, por lo que se reserva su uso para abreviar el periodo expulsivo en casos de sufrimiento fetal agudo intraparto.

## **ANTECEDENTES DE GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA (HCG) VAGINAL COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA PARA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS**

Hace poco se evaluó la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG) como posible marcador de rotura prematura de membranas. La  $\beta$ -hCG se produce en el tejido trofoblástico y durante el embarazo se encuentra en concentraciones variadas en el suero, y líquidos urinario y amniótico.(51)

Entre la octava y décima segunda semanas de embarazo su concentración en la circulación materna es de 54,000 mUds; declina rápidamente y llega a su nadir a las 20 semanas de embarazo y se mantiene en 12,000 mUds durante el tercer trimestre. Por este motivo, la contaminación con sangre materna puede aumentar la concentración de  $\beta$ -hCG en el lavado vaginal.(52) Las investigaciones previas establecieron, en cada trimestre, límites cuantitativos en mujeres embarazadas con y sin rotura.(52) Si durante el embarazo se realizan lavados vaginales, la concentración de  $\beta$ -hCG puede ser normal en el transcurso del primer trimestre en cantidad de 37.9 mUds, en el segundo trimestre 9.5 mUds y en el tercer trimestre 6.3 mUds.(53)

En mujeres con rotura prematura de membranas se ha encontrado una concentración media de 342.28 mUds/mL. Como punto de corte para diagnóstico de rotura prematura de membranas en el segundo y tercer trimestres están establecidos los valores de 17.10 mUds/mL. (54)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La ruptura prematura de membranas es uno de los problemas más comunes y controversiales que presenta la obstetricia. El parto pretérmino ocurre en aproximadamente 11% de todos los embarazos y, de éstos, 30% es ocasionado por ruptura prematura de membranas (RPM). El parto pretérmino es responsable de 75% de la mortalidad y morbilidad perinatal (56). Una intervención oportuna puede estar limitada por la incapacidad de diagnosticarla, al utilizar pruebas con muchos falsos negativos y falsos positivos que resultan en un diagnóstico erróneo o retardado. Por ello considero necesario realizar nuevas pruebas más sensibles y específicas, de fácil acceso, económicas y no invasivas para su diagnóstico.

Por lo que surge la pregunta:

¿Qué utilidad comparativa tiene la determinación de hormona gonadotropina coriónica humana vaginal y la prueba de cristalografía para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas en pacientes obstétricas del Hospital General “Dr. Nicolás San Juan” en el periodo de agosto 2012 a febrero de 2013?

## JUSTIFICACIONES

Al ser el Hospital General “Dr. Nicolás San Juan” una institución que atiende población abierta y derechohabiente del seguro popular, las características personales, sociales y médicas de las pacientes obstétricas que acuden a solicitar el servicio observan un alto grado de diversidad por lo que resulta de enorme trascendencia identificar aquellas que presentan ruptura prematura de membranas independientemente de la edad gestacional con la finalidad de desarrollar un programa de identificación, mediante una prueba de mayor rendimiento diagnóstico como es la detección de hormona gonadotropina coriónica humana vaginal para la detección e intervención oportuna que limite las complicaciones maternas y fetales en la población que atendemos. Por ende, debe implantarse la evaluación de una prueba rápida, económica y fácil de aplicar, ya que el diagnóstico oportuno de la ruptura prematura de membranas evitaría las citadas complicaciones.

**HOSPITALARIA:** El diagnóstico de ruptura prematura de membranas es difícil, debido a que no existe un método ideal y sólo la combinación de ellos permite confirmarla, por lo tanto, es importante e indispensable tener en nuestro hospital, con el tipo de población que manejamos, la implementación de una prueba diagnóstica como método ideal para confirmación del diagnóstico a fin de implementar el manejo adecuado para la madre y el feto, con lo cual nos ayudaría a menor ocupación de días cama por parte de las pacientes que estén bien diagnosticadas y con un adecuado tratamiento establecido, brindando una mejor calidad de atención a nuestros pacientes. Así mismo, implementar el uso de una prueba diagnóstica que tengamos a la mano, que sea de fácil uso e interpretación, sin la necesidad de depender de un reporte definitivo de laboratorio para corroborar el diagnóstico establecido.

**EPIDEMIOLOGICAS:** En las políticas de salud, conocer las características de nuestras pacientes obstétricas en riesgo será fundamental en la creación de estrategias para captarlas a tiempo, y disminuir la incidencia del diagnóstico, disminuyendo al mismo tiempo las complicaciones maternas y fetales. Por lo que es de vital importancia un estudio en el que se den a conocer la utilidad de las pruebas con las que podemos contar en el hospital para diagnóstico de ruptura prematura de membranas, realizado con la población obstétrica que atendemos, para entonces implementar una nueva herramienta de trabajo en la atención diaria nuestras pacientes.

**SOCIALES:** A nivel social, la ruptura prematura de membranas es bien identificada en las pacientes embarazadas y para las familias de éstas como un evento trascendente para acudir de inmediato a atención médica a un hospital, pues saben bien que una vez sucedido este incidente la interrupción del embarazo vendrá como consecuencia. Ocasionando un futuro incierto en las familias cuando la edad gestacional el producto no es de término. Por lo tanto, conocer un buen método diagnóstico para la ruptura prematura de membranas y descartar falsos positivos nos ayudará a disminuir el impacto emocional de la madre partícipe, su pareja, el médico tratante y el hospital de atención.

**ECONÓMICAS:** En el ámbito económico el sector salud tiene que sustentar los gastos de las complicaciones graves maternas y fetales secundarias a una corioamnionitis, que implican días de internamiento, medicamentos, incluso uso de áreas de terapias intensivas. Por lo que la prevención de las mismas de una forma oportuna por medio de una adecuada prueba diagnóstica de uso fácil, económica, de fácil interpretación y que pueda ser implementada en la calidad atención de las pacientes. Ayudará a reducir los costos institucionales de dichas complicaciones.

## **HIPÓTESIS**

### **HIPOTESIS TRABAJO ( $H_1$ )**

La detección de la hormona gonadotropina coriónica humana vaginal mediante una tira reactiva es de mayor utilidad diagnóstica que la cristalografía para diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

### **HIPOTESIS NULA ( $H_0$ )**

La detección de la hormona gonadotropina coriónica humana vaginal mediante una tira reactiva no es de mayor utilidad diagnóstica que la cristalografía para diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la utilidad diagnóstica de la detección de hormona gonadotropina coriónica humana vaginal mediante una tira reactiva contra la cristalografía para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas en pacientes obstétricas del Hospital general Toluca "Dr. Nicolás San Juan" de agosto 2012 a febrero 2013.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la edad gestacional en la que se presenta con mayor frecuencia la ruptura prematura de membranas en pacientes del Hospital General "Dr. Nicolás San Juan".
2. Determinar la edad materna en la que se encuentra con mayor frecuencia el diagnóstico.
3. Identificar la paridad de las pacientes obstétricas en las que presenta con mayor frecuencia la ruptura prematura de membranas.
4. Determinar el tiempo aproximado transcurrido desde la ruptura prematura de las membranas hasta la realización del diagnóstico.

## MÉTODO

Se realizó un estudio tipo transversal, comparativo y observacional.

El estudio abarcó el reporte de las pruebas de cristalografía y detección de gonadotropina coriónica humana vaginal mediante una tira reactiva para prueba de embarazo de un total de 100 pacientes obstétricas del Hospital General “Dr. Nicolás San Juan”.

Se vació la información requerida en la hoja de recolección de datos obtenidos de los expedientes clínicos de las pacientes que ingresaron a éste hospital con diagnóstico de ruptura prematura de membranas, edad gestacional mayor a 20 semanas y prueba clínica de Valsalva positiva.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Edad materna	Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento de un individuo	Número de años cumplidos	Número de años	Cuantitativa continua
Gestas	Número de embarazos de la madre independientemente del desenlace de los mismos.	<i>Primigesta:</i> paciente que cursa con su primer embarazo. <i>Secundigesta:</i> paciente que cursa su segundo embarazo. <i>Multigesta:</i> pacientes con más de 2 embarazos.	Primigesta Secundigesta Multigesta	Nominal
Edad gestacional	Tiempo medido en semanas desde el primer día de la última menstruación de la mujer hasta la fecha actual.	Número de semanas de gestación. En caso de desconocerse, la establecida por USG.	Semanas de gestación.	Cuantitativa continua

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Ruptura prematura de membranas	Solución de continuidad de las membranas amnióticas antes del inicio de trabajo de parto.	Salida de líquido amniótico transvaginal al realizar maniobras de Valsalva.	Si No	Cualitativa nominal
Prueba de Valsalva	Esfuerzo bloqueado de espiración forzada efectuado con la nariz y boca cerradas, después de una inspiración profunda.	Observar la salida espontánea de líquido amniótico al pedirle a la paciente puje aumentando la presión intraabdominal con la boca y nariz tapadas	Positiva Negativa	Cualitativa
Cristalografía	Prueba que se utiliza para detectar la presencia de líquido amniótico, mediante la propiedad que tiene este de cristalizar debido a la interacción de las proteínas y sales que contiene.	Es la presencia en una laminilla de imágenes en forma de helecho vistas en el microscopio de luz en un barrido cervicovaginal	Positiva Negativa	Cualitativa
Detección de hormona gonadotropina coriónica humana	Prueba bioquímica que detecta la presencia de la hormona gonadotropina coriónica humana, producida durante el embarazo.	Detectar la presencia de HCG en líquido amniótico mediante una tira reactiva.	Positiva Negativa	Cualitativa

#### UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

Se analizó un total de 100 pacientes que se atendieron en la unidad de admisión del servicio de tococirugía del Hospital General Toluca “Dr. Nicolás San Juan” que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. Con firma previa del consentimiento informado.

En el periodo que comprendió de agosto 2012 a febrero 2013.

La toma de las muestras se realizó por quien realizó y presenta esta tesis y médicos residentes del servicio de Ginecología y Obstetricia. La lectura de las muestras de las tiras reactivas fue realizada

por los médicos residentes de Ginecología y Obstetricia y la de las cristalografías por los químicos del laboratorio del hospital.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron 100 pacientes embarazadas que ingresaron a la unidad de admisión del servicio de tococirugía con diagnóstico de embarazo mayor a 20 semanas de gestación por fecha de última regla o por ultrasonido y con ruptura prematura de membranas con prueba de Valsalva positiva.

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

1. Embarazadas diagnóstico de placenta previa.
2. Embarazadas con presencia de sangrado transvaginal.
3. Embarazadas con datos de corioamnionitis.
4. Embarazadas con antecedente de uso de duchas vaginales, tratamiento con óvulos o cremas vaginales por infección en las últimas 24 hrs.
5. Pacientes a las que se les realizó tacto vaginal con lubricación previamente (menos de 24 horas).

### **CRITERIOS DE MEDICIÓN**

Se estudiaron un total de 100 pacientes con embarazo mayor de 20 semanas de gestación y evidencia franca de ruptura prematura de membranas por medio de la prueba de Valsalva positiva. Las pacientes con estas características que se ingresaron en el estudio se les realizó la prueba de cristalografía y detección de hormona gonadotropina coriónica humana en el líquido amniótico vaginal.

Los resultados de ambas pruebas realizadas en estas pacientes se dividieron en positivos y negativos. A las variables de edad materna, edad gestacional, horas de RPM y número de gestas se les calcularon los promedios y las desviaciones estándar en cada uno de los grupos positivos y negativos.

Así mismo se analizaron las diferencias demográficas entre las muestras independientes para cada una de las pruebas.

Para la toma de ambas muestras se ingresó a la paciente a la sala de admisión de la unidad de tococirugía, se colocó a la paciente en posición de litotomía forzada, se introdujo un espejo vaginal sin gel, se visualizó el cérvix uterino.

Para realizar la prueba de cristalografía con un hisopo estéril se procedió a tomar una muestra del líquido acumulado en el fondo de saco posterior de la vagina y se realizó un barrido en un portaobjetos para después visualizar el mismo en el microscopio de luz en 10 y 40 campos para después ver si existió o no la presencia de imágenes en forma de helechos. Este resultado fue interpretado por los químicos del laboratorio del hospital.

En el caso de la prueba de detección de gonadotropina coriónica humana vaginal, teniendo a la paciente en la posición ya mencionada, se recolectó con una jeringa de 10 ml el líquido amniótico

acumulado en el fondo de saco vaginal posterior, después se colocó en la muestra que se obtuvo una tira reactiva para prueba de embarazo. La lectura de la tira reactiva fue realizada por mi y por médicos residentes del servicio de Ginecología y Obstetricia.

La lectura de las pruebas se interpretó de la siguiente manera:

#### **Cristalografía:**

Se interpretó positiva la prueba para ruptura prematura de membranas si se encontraron las imágenes en forma de helechos al observar la muestra al microscopio y negativa si no se encontraron las imágenes en forma de helechos.

#### **Gonadotropina coriónica humana vaginal**

La tira reactiva para prueba de embarazo es cualitativa y detecta la presencia de hormona gonadotropina coriónica humana con sensibilidad de 20 mIU/ml. Se consideró la prueba positiva cuando se presentaron dos bandas transversales rojas distintivas en la tira reactiva, negativa cuando sólo se apareció una banda transversal roja en la tira reactiva.

### **INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN**

Hoja de recolección de datos (anexo1).

Para el análisis estadístico de las variables, se utilizó el programa Excel 2010.

### **DESARROLLO DEL PROYECTO**

1. Elección y planteamiento del problema.
2. Revisión de la literatura y desarrollo del marco teórico.
3. Formulación de objetivos, hipótesis, variables y desarrollo metodológico.
4. Preparación del protocolo.
5. Entrega y corrección del protocolo.
6. Autorización del protocolo.
7. Recolección de datos.
8. Análisis de datos, elaboración del reporte, graficas y resultados.
9. Conclusión y terminación de la tesis.

## **LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO**

El tiempo en que sucedieron los hechos estudiados comprendió de agosto 2012 a febrero 2013.

El estudio se llevó a cabo en la unidad de admisión de tococirugía del Hospital General “Dr. Nicolás San Juan”. La recolección de datos se inició en noviembre y diciembre de 2012 y enero de 2013.

El análisis de los datos obtenidos, así como la corrección del trabajo de tesis se realizó en febrero 2013.

## **DISEÑO DEL ANÁLISIS**

Una vez obtenida la base de datos, se cuantificaron los resultados positivos y negativos para cada una de las pruebas utilizadas.

En relación a la prueba de cristalografía se analizaron los grupos de resultados positivos y negativos, de los cuales se calcularon promedios, desviaciones estándar; y se calculó la diferencia de promedios entre las muestras independientes.

Para su interpretación, se elaboraron cuadros y gráficas.

## **IMPLICACIONES ÉTICAS**

El presente estudio se llevó a cabo bajo los lineamientos de la Declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial (WMA) en 1964 y modificada en el 2008, como un cuerpo de principios éticos que deben guiar a la comunidad médica y a otras personas que se dedican a la experimentación con seres humanos.

Todas las pacientes incluidas cuentan con un consentimiento informado firmado previo al inicio del estudio.

Los datos se obtuvieron en forma confidencial, no se mencionan nombres en los resultados, tampoco se sometieron a las pacientes a ninguna maniobra experimental, que incluyeran algún material biológico o químico que pusiera en peligro su salud; por lo que no existieron implicaciones éticas en el presente estudio.

Todos los pacientes, firmaron su consentimiento informado para dicho estudio. (anexo 2)

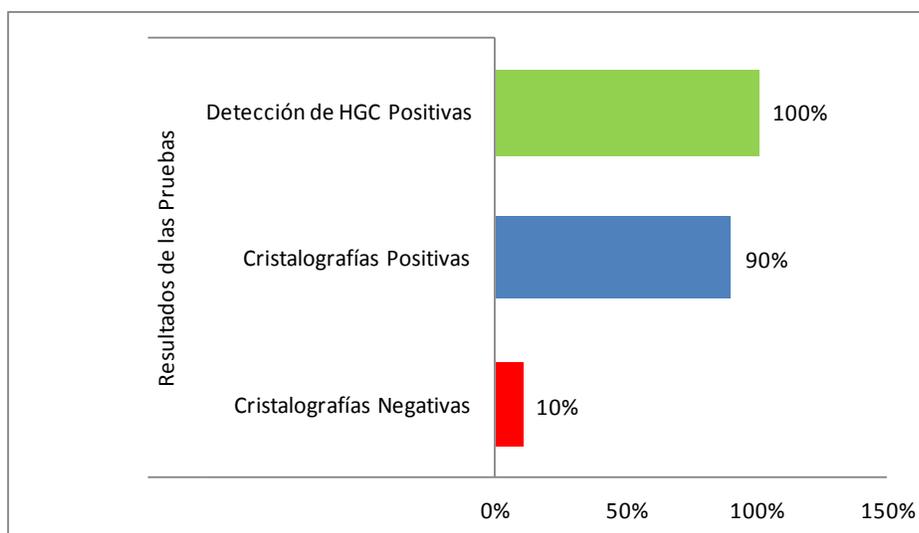
## RESULTADOS

El estudio se realizó con pacientes obstétricas que acudieron a la unidad de admisión del servicio de tococirugía del Hospital General “Dr. Nicolás San Juan” con las características ya descritas en el periodo de agosto 2012 a febrero 2013.

Ingresaron al estudio un total de 100 pacientes en las cuales se corroboró el diagnóstico de RPM (Valsalva positivo), a las que se les realizó las pruebas de cristalografía y de detección de hormona gonadotropina coriónica humana en líquido amniótico vaginal mediante una tira reactiva (cualitativa).

En todo el grupo la detección HGC vaginal fue positiva en el 100% de las pacientes con RPM pretérmino y a término. Las pruebas de cristalografía fueron 90% positivas y 10% negativas (gráfico 1 y cuadro I).

**Gráfica 1. Resultados de las 100 pruebas aplicadas cristalografías y de detección de hormona gonadotropina coriónica humana vaginal.**



Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Cuadro I. Resultados de las 100 pruebas aplicadas cristalografías y de detección de hormona gonadotropina coriónica humana vaginal.**

Pruebas Aplicadas	Cristalografías Negativas	Cristalografías Positivas	Detección de HGC Positivas
100	10%	90%	100%

Fuente: Hoja de recolección de datos.

En las 100 pacientes la prueba de cristalografía resulto 90% positiva y 10% negativa. De las cuales fueron 40 pacientes con RPM pretérmino y 60 pacientes con RPM a término.

Los promedios de las muestras independientes del grupo en general fueron para edad gestacional 35.9 semanas ( $\pm 4.8$ ), edad materna 24.7 años ( $\pm 5.8$ ), número de gestas 2.3 embarazos ( $\pm 1.2$ ), tiempo transcurrido de ruptura prematura de membranas 4.7 horas ( $\pm 5.0$ ). (cuadro II).

**Cuadro II: Promedios y desviaciones estándar de las muestras independientes del grupo en general.**

	<i><b>Edad Materna</b></i>	<i><b>Gestas</b></i>	<i><b>Edad gestacional</b></i>	<i><b>Horas de RPM</b></i>
<b>Promedio</b>	<b>24.7</b>	<b>2.3</b>	<b>35.9</b>	<b>4.7</b>
Mínimo	16	1	20	1
Máximo	37	7	41.6	36
<b>DS</b>	<b>5.8</b>	<b>1.2</b>	<b>4.8</b>	<b>5</b>

Fuente: Hoja de recolección de datos.

La edad gestacional abarco de las 20 semanas a las 41 semanas de gestación, observándose un mayor número de pacientes en el rango de las 36 a las 38 semanas de gestación. La edad gestacional en la que más se presentó la RPM pretérmino fue a las 36 semanas de gestación (22.5%) y la RPM a término fue a las 38 semanas de gestación (31.6%).

El promedio de edad gestacional de 35.9 semanas en los reportes de cristalografías positivas ( $\pm 4.8$ ). De 35.3 semanas en las cristalografías negativas ( $\pm 4.6$ ) y  $p = 0.6$  (cuadro III).

**Cuadro III: Promedios y desviaciones estándar de la edad gestacional.**

<i><b>Edad Gestacional</b></i>	<i><b>Cristalografía positiva</b></i>	<i><b>Cristalografía negativa</b></i>
<b>Promedio</b>	<b>35.9</b>	<b>35.3</b>
Mínimo	20	24
Máximo	41.1	40.3
<b>DS</b>	<b>4.8</b>	<b>4.6</b>
<b>P</b>		<b>0.6</b>

Fuente: Hoja de recolección de datos.

En las pacientes con RPM pretérmino, la prueba de cristalografía fue positiva en 34 pacientes (85%) y negativa en 6 pacientes (15%). En las pacientes con RPM de término, 56 pruebas de cristalografía fueron positivas (99.3 %) y 4 pruebas de cristalografía fueron negativas (6.6%).

El promedio edad materna con resultado de cristalografía positiva fue de 24.9 años ( $\pm 5.8$ ) y de 23.6 años para las cristalografías negativas ( $\pm 6.0$ ) y  $p = 0.50$  (cuadro IV).

**Cuadro IV: Promedios y desviaciones estándar de edad materna.**

<b><i>Edad materna</i></b>	<b><i>Cristalografía positiva</i></b>	<b><i>Cristalografía negativa</i></b>
<b>Promedio</b>	<b>24.9</b>	<b>23.6</b>
Mínimo	16	18
Máximo	37	35
<b>DS</b>	<b>5.8</b>	<b>6</b>
<b>P</b>		<b>0.5</b>

Fuente: Hoja de recolección de datos.

En las cristalografías positivas el promedio de número de gestas fue de 2.3 embarazos ( $\pm 1.3$ ). Así mismo el promedio del número de gestas fue de 1.8 embarazos para las cristalografías negativas ( $\pm 1.1$ ) y  $p = 0.1$  (cuadro V).

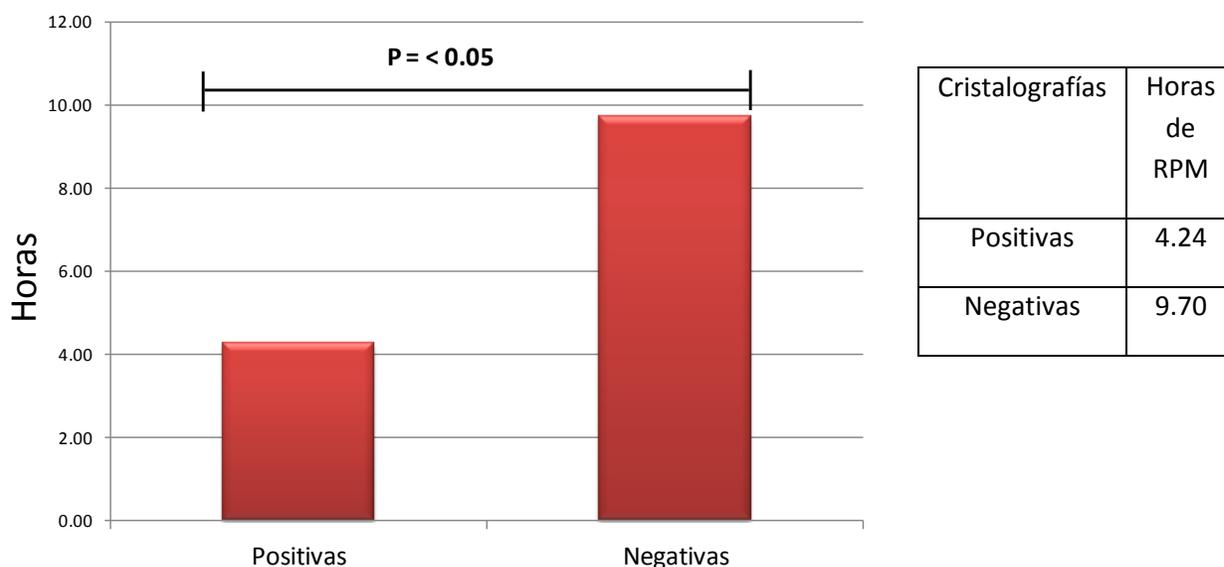
**Cuadro V: Promedios y desviaciones estándar del número de gestas.**

<b><i>Gestas</i></b>	<b><i>Cristalografía positiva</i></b>	<b><i>Cristalografía negativa</i></b>
<b>Promedio</b>	<b>2.3</b>	<b>1.8</b>
Mínimo	1	1
Máximo	7	3
<b>DS</b>	<b>1.3</b>	<b>1.1</b>
<b>P</b>		<b>0.1</b>

Fuente: Hoja de recolección de datos.

El promedio de tiempo transcurrido entre la ruptura prematura de membranas y que la paciente acudió a revisión al hospital fue de 4.24 hrs para las cristalografías positivas ( $\pm 3.4$ ) y de 9.7 hrs para las cristalografía negativa ( $\pm 11.5$ ) y  $p = < 0.5$  (gráfico 2 y cuadro VI).

**Gráfico 2: Relación de resultados de pruebas de cristalografía respecto al número de horas de ruptura prematura de membranas (RPM).**



Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Cuadro VI: Promedios y desviaciones estándar de número de horas de ruptura prematura de membranas.**

<i>Horas de RPM</i>	<i>Cristalografía positiva</i>	<i>Cristalografía negativa</i>
<b>Promedio</b>	<b>4.2</b>	<b>9.7</b>
Mínimo	1	1
Máximo	24	24
<b>DS</b>	<b>3.4</b>	<b>11.5</b>
<b>P</b>		<b>0</b>

Fuente: Hoja de recolección de datos.

## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En México se han publicado una gran variedad de estudios con detección de hormona gonadotropina coriónica humana vaginal y la prueba de cristalografía como método diagnóstico.

En el Hospital Materno Infantil de la Ciudad de Toluca, Ibarra EE y cols. En el año 2005, se realizaron un estudio en donde demostraron cuantitativamente la hormona gonadotropina coriónica obtenida de lavado vaginal en pacientes con de rotura de membranas; establecieron que los valores aumentados de gonadotropina detectados en el líquido vaginal tienen una relación significativa con la rotura prematura de membranas. Este método tiene una sensibilidad de 70%, especificidad de 83%, valor predictivo positivo de 80% y valor predictivo negativo de 73%; por esto se propone como nueva alternativa diagnóstica. (55)

Méndez-González JA, y su grupo, en el Centro Médico ABC, en el año 2007, realizaron un estudio en 70 pacientes con sospecha de rotura prematura de membranas en el que se evaluaron los métodos de: cristalografía, papel de nitrazina y  $\beta$ -hCG vaginal. Ésta última tuvo una sensibilidad de 87.7%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100%, valor predictivo negativo de 65%, por eso se consideró la mejor prueba diagnóstica. (56)

En el año 2009 Carranza LS y colaboradores publicaron un estudio similar realizado en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala en donde se midió de manera cualitativa la  $\beta$ -hCG en lavado cervicovaginal en 149 pacientes. El resultado fue: sensibilidad de 95.6%, especificidad de 100%, valor pronóstico positivo de 100% y negativo de 97.8%. Se concluye que es una prueba útil para establecer el diagnóstico de rotura prematura de membranas. (58)

En el año 2012 Ramírez-Martínez JJ, Soria-López JA, Ambriz López R, Iglesias-Benavides JL. Publicaron un estudio realizado con 175 pacientes en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González donde se determinó cualitativamente en el canal vaginal la concentración de hormona gonadotropina coriónica humana, como método diagnóstico de RPM, y comparar su valor predictivo positivo contra la cristalografía, donde se obtuvo una sensibilidad y especificidad de 98.90 y 77.38% para la cristalografía y de 93.41 y 73.81% para la  $\beta$ -hCG, respectivamente. (57)

En este estudio se reportó una tasa de éxito más alta lo reportado en la literatura ya mencionada; con un valor pronóstico positivo del 100% para la detección cualitativa de hormona gonadotropina coriónica humana en líquido amniótico vaginal contra un 90% de positividad para la prueba de cristalografía en el diagnóstico de RPM. Sin embargo es de especial importancia recalcar que el principal factor asociado a esta diferencia de resultados entre ambas pruebas, es el tiempo transcurrido desde la ruptura prematura de membranas hasta la realización del diagnóstico en nuestra población estudiada. Lo cual le da un mayor rendimiento diagnóstico a la detección cualitativa de HCG vaginal para RPM.

## CONCLUSIONES

En este estudio se evaluó la utilidad comparativa en la determinación de hormona gonadotropina coriónica humana vaginal mediante una tira reactiva (cualitativa) con la prueba de cristalografía para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

Observé que el comparativo en el rendimiento diagnóstico entre ambas pruebas, el resultado fue de mayor rentabilidad para la prueba de detección de hormona gonadotropina coriónica humana en líquido amniótico vaginal mediante una tira reactiva, en la que se obtuvo el 100% de resultados positivos.

En un análisis agregado comparando a las pacientes con prueba de cristalografía positiva y negativa en la población obstétrica analizada. Al tener la captura de datos, se observó en cuanto a la edad gestacional que la ruptura prematura de membranas tanto a término como pretérmino fue a las  $37 \pm 1$  semanas de gestación, lo cual no se encontró estadísticamente significativo.

En los promedios obtenidos de las muestras independientes tampoco se encontraron estadísticamente significativos para la finalidad de este estudio los factores de la edad materna ni la edad gestacional.

Se encontró significativo en éste estudio que después de 4 hrs o más de haberse presentado la ruptura prematura de membranas, se obtienen resultados falsos negativos en la prueba de cristalografía; dicha información concuerda con la literatura existente. O. Rigol, Obstetricia y ginecología, Tomo I, 1ra. ed, así como Llaca y cols, Obstetricia clínica, 1ra. ed., quienes mencionan que cuando el tiempo de latencia de la RPM es mayor de 4 horas, la prueba puede dar un falso negativo. Así mismo, se reconoce que un error en el reporte de una prueba tan sencilla como la cristalografía involucra un error en el diagnóstico, manejo y tratamiento en el binomio madre hijo que a su vez aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad en ambos, e incluso existe el aumento en los costos institucionales por dichas complicaciones.

Respecto a esto, no se presentó resultado significativo en la prueba de detección de gonadotropina coriónica humana vaginal el cual fue positivo en el 100% de las pacientes independientemente del tiempo de ruptura.

Por lo tanto, nuestro estudio puede considerarse como útil, ya que la prueba de detección de hormona gonadotropina coriónica humana en líquido amniótico vaginal mediante una tira reactiva, es una prueba de mayor utilidad diagnóstica en comparación a la prueba de cristalografía y válida para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

La determinación de HGC vaginal cualitativa para el diagnóstico de RPM es un examen de bajo costo y es sencilla de realizar; se sabe que puede ayudar a establecer el diagnóstico de RPM, y si se aplica de forma adecuada y oportuna se evitarían admisiones hospitalarias innecesarias, manejos inapropiados o procedimientos invasivos dentro de nuestro hospital.

## **RECOMENDACIONES**

Por los resultados expuestos en la investigación se sugiere en un futuro realizar en el Hospital General “Dr. Nicolás San Juan” un estudio prospectivo en grupos seleccionados, en el que sea posible determinar la sensibilidad y especificidad de ambas pruebas para valorar la capacidad diagnóstica de cada una.

Por otra parte, se sugiere que se elaboré una línea de presupuesto anual para la compra de tiras reactivas de detección de hormona gonadotropina coriónica humana y se dispongan para su uso en el área de tococirugía con la finalidad de implementarlas oportunamente en el diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gerardo Velázquez Cornejo. Fisiología de la reproducción humana. Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción, 2009;1(4):115-30.
- 2.- Sakala EP. Obstetrics and Gynecology, second ed. Lippicott Williams and Wilkins, 2000.
- 3.- Jablonka-Shariff A., Garcia-Campayo V., Boime I. Evolution of lutropin to chorionic gonadotropin generates a specific routing signal for apical release in vivo *J. Biol. Chem.* 2002 ; 277 : 879-882
- 4.- V. Tsatsaris, A. Malassiné, T. Fournier, K. Handschuh, J.-P. Schaaps, J.-M. Foidart, D. Evain-Brion. Placenta humana, 2006 Elsevier Masson [5-005-A-10]
- 5.- Saavedra Mónica Susana, Filgueira Elsa Elena, Pessacq María Teresa, Schweizer J.R., Calcagno María de Luján, Fenili Cecilia Andrea. Formas moleculares de gonadotropina coriónica humana (hCG) Impacto en su medición. Revista Argentina de endocrinología y metabolismo, 2004; 41:1.
6. Simhan HN, Caritis S. An Evidence-Based Approach to the Evaluation and Treatment of Premature Rupture of Membranes: Part I obstetrical and gynecological survey. Volume 59, Number 9; 2004: 669.
- 7.- Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranas. *Obstet Gynecol* 2003; 101:178-93.
- 8.-ACOG Practice bulletin number 80. Clinical management guidelines for Obstetrician–gynecologists, Premature rupture of membranes, april 2007
- 9.- Villanueva ELA, Contreras GAK, Pichardo CM, Rosales LJ. Perfil epidemiológico del parto prematuro. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(9):542-8.
10. Mercer BM, Goldemberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhass C, DAS A, et al. The Preterm Prediction Study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. The National Institute of Children Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000, 183:738-45
11. Harger JH, Hsing AW, Toumala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, Knox GE, Polk BK. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *AM J Obstet Gynecol* 1990; 163:130-7
12. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part I. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59:669-77
13. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32:411-28.
14. Romero R. Premature Rupture of Membranes. En: Reece A, Hobbins JC. *Medicine of the fetus and mother*. 2da edición. Filadelfia: Lippincott-Raven 1999. p. 1581.

15. Greig PC. The diagnosis of intrauterine infection in women with preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:849-63.
16. Goldemberg RL, Hauth JC, Andrews VW. Intrauterine infection and preterm birth. *N Eng J Med* 2000;342:1500-7
17. Vadillo F, Gonzalez G, Karchmer S, Cruz NM, Ayala A, Lama MS. Collagen metabolism in premature rupture of amniotic membranes. *Obstet Gynecol* 1990; 75:84-8
18. I. Dutta, H. Wilson, O. Oteri. Pregnancy and Delivery in Ehlers-Danlos Syndrome (Hypermobility Type): Review of the Literature. *Obstetrics and Gynecology International* Volume 2011, Article ID 306413  
<http://www.hindawi.com/journals/ogi/2011/306413/>
19. Parry S. Strauss JF. Premature rupture of fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338:663-70.  
<http://www.utp.edu.co/~jwla/RPM%20NEJM.pdf>
20. Vadillo F, Hernández A, González G, Bermejo L, Iwata K, Strauss JF. Increased matrix metalloproteinase activity and reduced tissue inhibitor of metalloproteinases-1 levels in amniotic fluids from pregnancies complicated by premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1371-6
21. Ferrer T, Lobatón R, Reyes L, Luna A, Narcio L, Casaneuva E. Ruptura prematura de las membranas corioamnióticas. Valor predictivo del estado de nutrición en vitamina C y la infección. *Perinatol Reprod Hum* 2002; 16:4-9
22. Casey ML, MacDonald PC. Lysil oxidase (ras recisión gene) expression in human amnion: ontogeny and celular localization. *J Clin Endocrinol Metb* 1997; 82:167-72
23. El-Shazly S, Makhsheed M, Azizieh F, Raghupathy R. Increased expression of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol* 2004; 52:45-52
24. Osman I, Young A, Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Greer IA, Norma JE. Leukocyte and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, deciduas, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod* 2003; 9:41-5
25. Yellon SM, Mackler AM, Kirby MA. The role of leukocyte traffic and activation in parturition. *J Soc Gynecol Invest* 2003; 10:323-38
26. Zaga V, Estrada Gutiérrez G, Beltrán Montoya J, Mayda Claros R, López Vancell R, Vadillo-Ortega F. Secretions of Interleukin-1, and tumor necrosis factor by whole fetal membranes depend on initial interactions of amnion or choriodecidea with lipopolysaccharides or group B streptococci. *Biol Reprod* 2204; 71:1296-302

27. McGregor JA, French JI. Bacterial vaginosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55(5):1.19
28. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1003-7
29. Méndez-González JA y cols. Hormona gonadotropina coriónica humana vaginal versus cristalografía y papel de nitrazina para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas *Anales Médicos (Mex)* 2007; 52 (1): 22-26  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2007/bc071d.pdf>
30. Ahued JR, Guerra PF, Segura M, Lowemberg E, Sangines A, Ruptura prematura de membranas. Análisis de 520 casos. *Ginecol Obstet Mex* 1986; 54:159-63
31. Vermillion ST, Kooba AM, Soper DE. Amniotic fluid index values after preterm premature rupture of membranes and subsequent perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:271-6
32. Franklin J, Espitia-De la Hoz. Diagnóstico y tratamiento de la corioamnioítis clínica. *Revista colombiana de Obstetricia y Ginecología* Vol 59 No. 3, 2008, (231-237).  
[http://www.fecolsog.org/userfiles/file/revista/Revista\\_Vol59No3\\_Julio\\_Septiembre\\_2008/v59n3a08.pdf](http://www.fecolsog.org/userfiles/file/revista/Revista_Vol59No3_Julio_Septiembre_2008/v59n3a08.pdf)
33. Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ, Weinbaum PJ. The use of nonstress test in patients with premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:149-53
34. Carrll SG, Papaioannous S, Nicolaidis KH. Assessment of fetal activity and amniotic fluid volume in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabor amniorrhexis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1427-35.
35. Harding Je, Pang J. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:139-9
36. Pattinson RC, Makin JD. The use of dexametasone in women with preterm premature rupture of the membranes: a multicentre double blind, placebo controlled, randomized trial. *Dexiprom Study Group. S Afr Med J* 1999; 89: 865-70
37. ACOG Committee Opinion No, 273. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation 2002; 99: 871-3
38. Royal College of Obstetricians and Gynecologist. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome, Green-top Guideline No 7, London; RCOG; 2004
39. Caughey AB, Parer JT. Recommendations for repeat courses of antenatal corticosteroids: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1221-9

40. Kenyon, S, Boulvain, M, Neilson, J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Cochrane Database of Systematic Reviews; 2008.
41. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. ACOG Committee Opinion No. 289. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1405-12.
42. Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, Negeotte MP. A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of the membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:388-93.
43. Combs CA, McCune M, Clark R, Fishman A. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1728-31.
44. Mercer B. Is there a role for tocolytic therapy during conservative management of preterm premature rupture of the membranes? *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 487-96.
45. Verma U, Goharkhay N, Beydoun S. Conservative Management of Preterm Premature Rupture of Membranes Between 18 and 23 Weeks of Gestation-Maternal and Neonatal Outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 119-24.
46. Perinatal care at the threshold of viability. ACOG Practice Bulletin No. 38. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 617-24.
47. Royal College of Obstetricians and Gynecologist. Preterm prelabour rupture of membranes. Green-Top Guideline No. 44. London: RCOG; 2006.
48. Vintzileos MA, Campbell WA, Nochimsom JD, The fetal biophysical profile in patients with premature rupture of the membranes. An early predictor of fetal infection. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 510-6.
49. Romero Arauz JF, Martinez Chéquer JC, García Alonso López A, et al. Utilidad del perfil biofísico fetal en la rotura premature de membranas pretérmino con tratamiento. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73: 415-23.
50. Naef RW, 3dr, Allbert JR, Ross EL, Weeber BM, Martin RW, Morrison JC, Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks'gestation: aggressive versus conservative management. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 126-30.
51. Cooper AL, Vermillion ST, Soper DE. Qualitative human chorionic gonadotropin testing of cervicovaginal washings for the detection of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obst Gyn* 2004;191:593-597.

52. Esra E, Cem T, Orhan U, Ramazan D, Birol C. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of  $\beta$ -HCG in vaginal washing fluid. *Euro J of Obst & Gin and Rep Biol* 2003;107:37-40.

53. Carranza Lira S, Negrete López M, Quinzaños Fresnedo C, Leños Miranda A. Utilidad de la detección cualitativa de hCG en el lavado cervicovaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77(3):142-146.

54. Bufalino FG, Aponte Cubillán A, Carrillo García H, Freddy B, y col.  $\beta$ -hCG en fluidos vaginales como marcador de rotura prematura de membrana. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2003;63(4).

55. Ibarra EE y cols. Nueva alternativa diagnóstica en pacientes con ruptura prematura de membranas. Vol. I, No. 3 Septiembre-Diciembre 2009 pp 123-126

56. Méndez-González JA y cols. Diagnóstico de ruptura prematura de membranas *An Med (Mex)* 2007; 52 (1): 22-26

57. Ramírez-Martínez JJ, Soria-López JA, Ambriz López R, Iglesias-Benavides JL. Comparación entre dos pruebas diagnósticas de rotura prematura de membrana. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80(3):195-200.

58. Carranza Lira S, Negrete López M, Quinzaños Fresnedo C, Leños Miranda A. Utilidad de la detección cualitativa de hCG en el lavado cervicovaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex* 2009;77(3):142-146.

**ANEXO 1**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

<b>No</b>	<b>Expediente</b>	<b>Edad Materna</b>	<b>Edad gestacional</b>	<b>Horas de RPM</b>	<b>Número de gestas</b>	<b>Cristalografía</b>	<b>HCG</b>

**ANEXO 2**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**

Hospital General Toluca del P.R. "Dr. Nicolás San Juan"

**Hoja de consentimiento informado para participación en protocolo de investigación**

**Título: UTILIDAD COMPARATIVA ENTRE LA DETERMINACIÓN DE HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA VAGINAL Y LA PRUEBA DE CRISTALOGRAFÍA PARA EL DIAGNOSTICO DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS EN PACIENTES OBSTÉTRICAS DEL HOSPITAL GENERAL "DR. NICOLÁS SAN JUAN" EN EL PERIODO DE AGOSTO 2012 A FEBRERO DE 2013**

Investigador:

Dra. María José Novoa Zamudio

**Nombre del paciente:** \_\_\_\_\_ **Edad:** \_\_\_\_\_

**Número de expediente:** \_\_\_\_\_ **Fecha:** \_\_\_\_\_

Los médicos del servicio de Tococirugía, me han informado de mi(s) padecimiento(s), por lo que necesito someterme a estudios de laboratorio, gabinete, así como de tratamiento(s) medico(s) y/o quirúrgico(s) considerados como indispensables para recuperar mi salud.

Los médicos me informaron de los riesgos y de las posibles complicaciones que entraña el procedimiento, por lo que acepto los riesgos que implica el procedimiento.

Autorizo a los médicos de este hospital para que realicen los estudios y tratamientos convenientes.

Tengo plena libertad de revocar la autorización de los estudios y tratamientos en cualquier momento, antes de realizarse.

En caso de ser menor de edad o con capacidades diferentes, se informó y autoriza el responsable del paciente.

---

**NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN AUTORIZA**

---

**NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO**

---

**NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO**

