



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA
MATERNIDAD CONCEPCIÓN PALACIOS

**CONCENTRACIÓN DE CREATININA Y GONADOTROPINA CORIONICA
HUMANA SUBUNIDAD β EN FLUIDO VAGINAL COMO METODO
DIAGNOSTICO DE RUPTURA PREMATURAS DE MEMBRANAS**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al Título de Especialista en Obstetricia y
Ginecología.

Balbina Isabel Duran Garnica

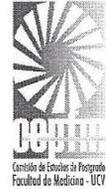
Elba María Jiménez silva

Tutor: Olga Amarily Briceño Borrego

Caracas, 26 de julio de 2012



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **ELBA MARÍA JIMÉNEZ SILVA** Cédula de identidad N° 15401238, bajo el título "**Concentración de creatinina y Gonadotropina Coriónica Humana subunidad β en fluido vaginal como método diagnóstico de ruptura prematura de membranas**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA-HDL**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 26 de Julio de 2012 a las 11:00 AM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo en Auditorio Principal de la Maternidad Concepción Palacios, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 26 días del mes de Julio del año 2012, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Olga Briceño

El presente trabajo fue realizado bajo la dirección de Olga Briceño

Jesús García/C.I.12247637
HDL

Mayra León/C.I.6450623
HMPC

Olga Briceño/C.I. 6218028
HDL
Tutor



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **DURÁN GARNICA BALBINA ISABEL** Cédula de identidad N° 14575462, bajo el título "Concentración de creatinina y Gonadotropina Coriónica Humana subunidad β en fluido vaginal como método diagnóstico de ruptura prematura de membranas", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA-HDL**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 26 de Julio de 2012 a las 11:00 AM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo en Auditorio Principal de la Maternidad Concepción Palacios, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 26 días del mes de Julio del año 2012, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Olga Briceño

El presente trabajo fue realizado bajo la dirección de Olga Briceño

Jesús García/C.I.12247637
HDL

Mayra León/C.I.6450623
HMPC

Olga Briceño/C.I. 6218028
HDL
Tutor

FB/rf

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
VICERRECTORADO ACADÉMICO
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: _____

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

Yo, (Nosotros) *Balbina Isabel Duran Garnica y Elba María Jiménez Silva* autor(es) del trabajo o tesis, *Concentración de Creatinina y Gonadotropina coriónica Humana subunidad β en fluido vaginal como método diagnóstico de ruptura prematuras de membranas*

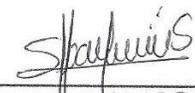
Presentado para optar: Titulo de Especialista en Obstetricia y Ginecología.

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

	<i>Si autorizo</i>
	<i>Autorizo después de 1 año</i>
	<i>No autorizo</i>
	<i>Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo</i>
<i>Indique:</i>	

Firma(s) autor (es)


C.I. N° 14575462
e-mail: Balbida@hotmail.com

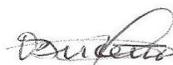

C.I. N° 15401238
e-mail: MARIBAEUBA30@HOTMAIL.COM

En _____, a los _____ días del mes de _____ de _____

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

Tutor:

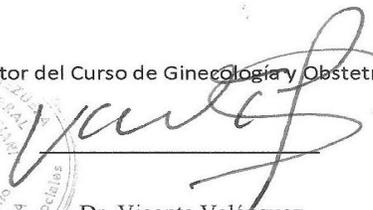


Dra. Olga Briceño

Adjunto del Servicio de Obstetricia.

Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani

Director del Curso de Ginecología y Obstetricia



Dr. Vicente Velázquez

Jefe de la cátedra de Obstetricia y Ginecología.

Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani.

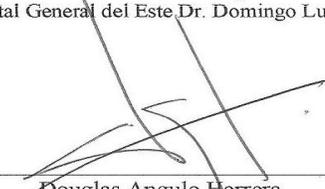


María Mercedes Pérez Alonso

Coordinador Docente del curso de postgrado

Jefe del Servicio de Ginecología.

Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani.



Douglas Angulo Herrera

Asesor Estadístico

Facultad de Medicina UCV

AGRADECIMIENTOS.

A Dios y la Virgen principalmente, por guiar cada uno de nuestros pasos y no abandonarnos ante nada.

A nuestros Padres, pilares fundamentales en esta larga batalla, por ser amigos, apoyo y no permitir que desfalleciéramos y así estar hoy cumpliendo este gran sueño.

A nuestros hermanos y hermanas, por ser tan incondicionalmente con nosotras.

A nuestro esposo y pareja, por ser ejemplo de constancia, paciencia y de apoyo constante en este camino y por estar en cada momento difícil.

A nuestros amigos, que a pesar de la distancia estuvieron presentes.

A nuestros 7 compañeros de postgrado, por ser sapos sordos e irreverentes.

A nuestros maestros de postgrado, por ser ejemplo de enseñanza.

A nuestros Padrinos, por ser ejemplo de constancia y enseñanza más allá de lo profesional sino del día a día.

A nuestra tutora Dra. Olga Briceño, porque más que una maestra, fue una mamá.

Y a todos aquellos que a pesar de no estar hoy con nosotros, fueron parte del camino que hoy solo se convierte en el inicio de otros que están por comenzar.

INDICE DE CONTENIDO.

Introducción.....	6
Planteamiento del problema.....	10
Justificación del problema.....	11
Delimitaciones.....	12
Antecedentes.....	13
Marco teórico.....	17
Bases legales.....	30
Hipótesis.....	33
Variables.....	34
Objetivos Generales.....	34
Objetivos Específicos.....	35
Métodos.....	36
Tratamiento estadístico.....	39
Resultados.....	40
Discusión.....	42
Conclusiones.....	47
Recomendaciones.....	48
Referencia.....	49
Anexos.....	53

RESUMEN

CONCENTRACIÓN DE CREATININA Y GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA
SUBUNIDAD β EN FLUIDO VAGINAL COMO METODO DIAGNOSTICO DE
RUPTURA PREMATURAS DE MEMBRANAS

Balbina Isabel Duran Garnica C.I.: 14.575.462. Sexo: Femenino. E-mail:
balbyd@hotmail.com Telf.: 0416- 6073024, Dirección: Urb. Terrazas de Buenaventura
2, calle 2 casa num.2-11, Guatire, edo. Miranda. Curso de Especialización en
Obstetricia y ginecología.

Elba María Jiménez Silva C.I.: 15.401.238. Sexo: Femenino, E-mail:
mariaelba30@hotmail.com Telf.0426- 5146423. Dirección: Av. Las Ciencias,
entre calle Risquez y Codazzi, Quinta San Marcos, PH. Curso de
Especialización en Obstetricia y ginecología.

Tutor: **Olga Amarily Briceño Borrego**. C.I.: 6.218.028. Sexo: Femenino. E-
mail: penelopeburbuja@hotmail.com Telf.:0414- 3047420. Dirección: Calle
Real de sarría, Urb. Pedro Camejo, Bloque 12, letra C, apta. 7. Especialista en
Ginecología y obstetricia.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la concentración de creatinina y de la fracción β de
gonadotropina coriónica humana en el fluido vaginal como método diagnostico de la ruptura
prematura de membranas en las gestantes que ingresan al servicio de admisión de la sala de

partos del Hospital del Este Dr. Domingo Luciani en Junio y Octubre de 2011. **Métodos:** Estudio descriptivo, convencional, de corte transversal, comparativo, no casual de casos y controles, se incluyeron 100 gestantes divididas en 2 grupos, 50 pacientes con diagnóstico claro de ruptura prematuras de membranas y otro grupo de 50 sin diagnóstico de ruptura prematura de membranas. **Resultados:** la concentraciones de creatinina en fluidos vaginales superiores de 0,1 mg/dl se relaciono con ruptura prematura de membranas, con una sensibilidad de 96,1; especificidad de 83,7; Valor Predictivo Positivo de 86,0 y Valor Predictivo Negativo de 95,4. Con respecto β .hCG como prueba diagnóstica en las pacientes con ruptura prematuras de membranas, su sensibilidad fue de 92,2. Especificidad con valor promedio de 93, 9; con valores predictivo positivo 94 y valor predictivo negativo de 92. Que llevado a diagrama ROC comparando los valores de β -hCG en fluidos vaginales representado por una sensibilidad que arrojó como corte de valor de β -hCG de 206 y todos aquellos fluidos vaginales por debajo de este valor eran negativos. La edad promedio fue de 23 ± 7 , con edades gestacionales con una media de 37 ± 4 semanas de gestación. **Conclusiones:** concentraciones de creatinina mayores de 0,1 mg/dl y de β HCG mayores de 206mUI/ml en fluidos vaginales, son métodos seguros, confiables, económicos y sencillos con un gran valor como pruebas diagnósticas y elevado índice de confianza.

PALABRAS CLAVES: Ruptura prematura de membranas, B HCG, Creatinina, Fluidos vaginales

ABSTRACT

CREATININE CONCENTRATION AND HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN B SUBUNIT IN VAGINAL FLUID AS A DIAGNOSTIC METHOD PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES.

Objective: To determine the creatinine concentration and the fraction of human chorionic gonadotropin β in vaginal fluid as a diagnostic of premature rupture of membranes in pregnant women entering the intake service delivery room East Hospital Dr. Domingo Luciani in June and October of 2011. Metodos: Descriptive, conventional cross-sectional, comparative, casual no case control, included 100 pregnant women were divided into two groups, 50 patients with clear diagnosis of rupture of membranes and premature another group 50 without a diagnosis of premature rupture of membranes. Results: The creatinine concentrations in vaginal fluids higher than 0.1 mg/dl was associated with premature rupture of membranes, with a sensitivity of 96.1, specificity 83.7, positive predictive value and negative predictive value 86.0 of 95.4. Regarding β .hCG as a diagnostic test in patients with premature rupture of membranes, sensitivity was 92.2. Specificity average value of 93, 9, and 94 positive predictive values and negative predictive value of 92. That led ROC diagram comparing the values of β -hCG in vaginal fluids represented by a sensibility that court threw as β -hCG value of 206 vaginal fluids and those below this value were negative. Mean age was 23 ± 7 , with a mean gestational age of 37 ± 4 weeks. Conclusions: creatinine levels greater than 0.1 mg / dl and over 206mUI/ml β HCG in vaginal fluids are safe, reliable, economical and simple with a great value as diagnostic tests and high level of confidence.

KEYWORDS: premature rupture of membranes, B HCG, creatinine, vaginal fluid

INTRODUCCION.

La rotura prematura de membranas (RPM) se define como la solución de continuidad en las membranas corioamnióticas antes del inicio del trabajo de parto, independientemente de la edad de gestación ^(1,2). Se requiere un intervalo de latencia mínimo de una hora para cumplir con dicha definición. ^(3,4).

La participación del riñón fetal en el metabolismo del líquido amniótico (LA) es muy importante al incrementar progresivamente las concentraciones de urea, creatinina, ácido úrico y disminuir la osmolaridad. Existe una estrecha relación entre el valor de la creatinina en el LA y la madurez fetal. Además, el riñón fetal es capaz de modificar la composición de la orina en respuesta a diversos estímulos. Todo esto se traduce en cambios en el LA, en el cual podemos encontrar determinadas concentraciones de creatinina, entre otros elementos ^(5,6).

El sincitiotrofoblasto produce gonadotropina coriónica humana, la cual es una glicoproteína con un peso molecular de 45000 daltons. Su vida media es de 18 a 36 horas. Está compuesta por dos subunidades, a saber, alfa y beta, manteniéndose durante todo el embarazo que la subunidad β es específica para la determinación de la gravidez ya que su función es conservar la actividad de cuerpo lúteo en el ovario y evitar su regresión ⁽⁷⁾.

La creatinina es el producto final del metabolismo de la creatina, que ocurre principalmente en el músculo esquelético ⁽⁸⁾. Una vez filtrada por el glomérulo no es reabsorbida por los canales renales por lo que su concentración en el suero proporciona un índice útil de función renal. El valor normal es de 0,8 a 1,4 mg/dL. Las cifras normales en suero materno son de $0,67 \pm 0,14$ mg/dL. La masa muscular del feto también origina creatinina a partir del fosfato de

creatina y mientras más volumen muscular tenga, mayor será su concentración. La participación del riñón fetal en el metabolismo del LA es muy importante al incrementar progresivamente las concentraciones de urea, creatinina, ácido úrico, y disminuir la osmolaridad. Además el riñón fetal es capaz de modificar la composición de la orina en respuesta a estímulos como: cambios en el volumen circulatorio, estrés fetal, actividades hormonales (vasopresina, aldosterona) ^(5,6). Se ha encontrado en el fluido vaginal normal no contaminado de la gestante sana, sin RPM, concentraciones de creatinina que oscilan entre 0,05-0,10 mg/dl ⁽⁹⁾.

El diagnóstico de RPM no siempre es sencillo. Es fácil en la mayoría de los casos, cuando la paciente consulta por la salida de líquido a través de genitales externos y la pérdida ha sido brusca y abundante. Son de la probabilidad del dato puede llegar a 90%. Sin embargo, si la simple visualización no es efectiva, se realizará especuloscopia y si es necesario presión sobre el fondo uterino para verificar la salida por el orificio cervical externo. Si posterior al examen con el espéculo el diagnóstico aún no es claro, se procederá a realizar las pruebas de laboratorio que tiendan a confirmar la presencia de líquido amniótico en vagina.

Las pruebas diagnósticas se basan en la composición del LA, a los cuales se le aplica métodos citológicos, físico químico y bioquímicos. Las más usadas son: prueba de pH, prueba de arborización, células naranja, fosfatidil glicerol, fibronectina, BHCG, alfa fetoproteínas (AFP), prolactina, urea, creatinina, entre otras.

Se han empleado múltiples métodos para el diagnóstico de RPM, ninguno eficaz en su totalidad ⁽¹⁰⁾. El examen microscópico del LA que sale a través de los genitales externos

permite determinar la presencia de: lanugo, cristales de uratos y oxalatos alcalinos, comprobación de gotas de grasa mediante tinción con Sudán III y cristalización del LA ^(2, 11,12). Otras pruebas incluyen: coloración de las células fetales mediante Cloruro de Pinacyanol ⁽¹³⁾, medición del pH del líquido colectado en fondo de saco posterior vaginal y la identificación de células naranjas a la tinción con sulfato de Azul del Nilo ^(3,11,14). Puede apreciarse disminución del índice de LA al ecosonograma, y aunque es inespecífico, apoya los signos de RPM ^(3,15). Los procedimientos que permite en forma directa diagnosticar la rotura real de las membranas son la histeroscopia y examen clínico. ^(16,17).

El uso de marcadores bioquímicos parece representar un método alternativo razonable para el diagnóstico de RPM. Se han propuesto diversas pruebas bioquímicas en fluidos cérvico-vaginales. Si bien estos métodos no han sido tan populares debido a su complejidad y costo, la determinación de la concentración de creatinina y de la fracción β de gonadotropina corionica humana (β -hCG) se plantean como unas de las opciones más útiles en su diagnóstico, en vista del bajo costo y corto tiempo necesario para su determinación ⁽⁹⁾.

La incidencia de la RPM varía de 2 % a 18 %. Es responsable de 30 % a 40 % de todos los partos pretérmino y origina muertes perinatales de 2,6 % a 11 %, infecciones amnióticas de 3 % a 10 % e infecciones puerperales de 21,68 %. ⁽¹⁸⁾.

En un estudio reciente ⁽¹⁹⁾ se ha determinado que existe secreción de β -hCG a nivel de las glándulas cervicales lo cual explicaría su presencia en fluidos cérvicovaginales de embarazos normales. Debido a ello la β -hCG en fluidos cérvicovaginales se plantea como una opción útil en el diagnóstico de RPM.

En 1983 otros trabajos.⁽²⁰⁾ reportaron que la prolactina y la AFP no eran marcadores útiles.

En la Maternidad Concepción Palacios (MCP) en el 2003⁽²¹⁾, encontraron que concentraciones de β -hCG en fluidos vaginales superiores a 17,10 mUI/mL se relacionaban con RPM con buena sensibilidad, alta especificidad y un alto valor de predicción positivo, por lo que constituye un método diagnóstico confiable, sencillo, rápido y seguro para el diagnóstico de RPM.

En la literatura médica se han señalado numerosos marcadores bioquímicos para RPM en el año 2000 en China⁽⁹⁾, y en el 2004 en MCP⁽²²⁾, se evaluaron las concentraciones de creatinina en fluido vaginal con esta finalidad.

Uno de los más recientes trabajos realizado en MCP en el 2006⁽²³⁾, donde determinaron la concentración de creatinina en pacientes con RPM, demostró que es un marcador confiable como método diagnóstico de RPM, además de accesible, sencillo y económicos, similar al estudio de Rivero en el Hospital Dr. Antonio Pineda en estado Lara del 2009⁽²⁴⁾.

Planteamiento del problema.

En Venezuela aproximadamente el 30% de los embarazos pretérminos suelen complicarse con RPM, de los cuales 70% al 80% terminan en el parto la semana siguiente al evento. Es un problema que condiciona complicaciones tanto maternas y perinatales. Así mismo, su valoración y tratamiento constituyen uno de los temas más controvertidos en la obstetricia, en razón de lo cual su enfoque diagnóstico y terapéutico debe ser oportuno y eficaz.

El uso de marcadores bioquímicos parece representar un método alternativo razonable para el diagnóstico de RPM. Se han propuesto diversas pruebas bioquímicas en fluidos cervicovaginales. Si bien estos medios no han sido tan populares debido a su complejidad y costo, la determinación de la concentración de creatinina y β -hCG se plantea como una opción útil en su diagnóstico, en vista del bajo costo y corto tiempo necesario para su determinación y que han sido avalados por múltiples estudios realizados en la MCP. Lo cual no sucede en el Hospital Dr. Domingo Luciani cuyo diagnóstico se realiza empíricamente, tomando solo en cuenta el interrogatorio y el examen físico; careciendo de bases científicas para el diagnóstico de RPM.

Bajo estas premisas y entendiendo la importancia de tener un diagnóstico preciso de RPM, nos planteamos lo siguiente:

1. ¿Qué concentración de creatinina y β -hCG en fluidos vaginales servirá como marcadores diagnósticos para la ruptura prematura de membranas ovulares y cuál de los dos métodos tendrá mayor utilidad al ser comparados?

Importancia y justificación de la investigación.

El diagnóstico de RPM es fundamental y no siempre sencillo. Las posibles consecuencias de un diagnóstico incorrecto son evidentes y justifican por sí sola la insistencia en este punto que puede parecer superado, pero en la práctica diaria no lo está. Se han empleado múltiples métodos, ninguno eficaz en su totalidad, por lo que se hace necesaria la combinación de varios para obtener un diagnóstico válido ⁽⁹⁾. Un diagnóstico confiable desde el punto de vista científico y legal, con la utilización de pruebas que sean accesibles, fáciles de realizar, de ser posible por el mismo equipo de guardia, y con resultados que se obtengan de forma inmediata para poder decidir la conducta adecuada de acuerdo a la edad gestacional del embarazo. Por tal razón se justifica la realización de la presente investigación, ya que permitirá determinar si su capacidad diagnóstica es sensible y específica como para la inclusión de método diagnóstico de RPM, y así contribuir con la disminución de complicaciones materno fetales que ésta produce.

De igual modo los resultados obtenidos en la investigación aportara datos de la utilidad de dichas pruebas diagnósticas para RPM, que de ser tomadas en cuenta, proporcionara una herramienta más al obstetra a la hora de tomar la conducta más adecuada. Además permitirá evaluar el costo beneficio real que trae para la paciente y las instituciones de salud la realización de dicha prueba y su verdadera utilidad, ya que por ser pruebas rápidas, económicas y sencillas, se podrá lograr el diagnóstico inmediato de RPM y así contribuir a la disminución de sobre registros de RPM, y por ende disminuir los gastos hospitalarios y de la paciente.

Asimismo contribuirá al adiestramiento y actualización de los residentes de postgrado de las instituciones en cuanto al manejo de dicha entidad que cada día se incrementa como motivo de consulta de las emergencias obstétricas, cobrando un gran número de gestantes afectadas. También permitirá la actualización de los médicos y estudiantes de medicina, ya que es una patología importante en la salud pública mundial, puesto que no respeta nivel social, económico, raza, religión, cultura, por lo que todos debemos estar preparados para el manejo más adecuado.

Finalmente, dicho estudio de investigación podría servir de punto de partida, apoyo y referencia para nuevas investigaciones para un mejor manejo de RPM. Esta investigación representa un aporte para el hospital General del Este Dr. Domingo Luciani cuyo espacio da repuesta a los problemas sociales y sanitarios de toda un área de influencia.

Delimitaciones.

Este estudio se basa en la determinación de concentraciones de β -hCG y creatinina en fluidos vaginales como método diagnóstico de ruptura prematura de membrana en pacientes que asistieron a la admisión de sala de partos de Hospital del Este Dr. Domingo Luciani con embarazos entre las 22 a 42 semanas de gestación y durante los meses de junio a octubre de 2011.

Antecedentes.

Existe varios métodos para diagnosticar la RPM, basados en las características físicas y químicas del LA, pero ninguno es el de elección. Desde la era pre ecográfica se realizaron muchos estudios en base a la composición del LA ⁽²⁵⁾. En el 2005 se estudió creatinina en líquido amniótico y madurez fetal, encontrando que una concentración de creatinina mayores de 2,03 mg% indica peso fetal mayor de 2501 gr o una gestación mayor o igual de 36 semanas, por lo cual se relaciona con madurez renal y peso fetal. Desde hace décadas se le había dado importancia a la creatinina en líquido amniótico como marcador útil para valorar la gestación. En un estudio en el año 1997 ⁽¹⁹⁾ se ha determinado que existe secreción de β -hCG a nivel de las glándulas cervicales, lo cual explicaría su presencia en fluidos cérvicovaginales de embarazos normales, debido a ello la β hCG en fluidos cérvicovaginales se plantea como una opción útil en el diagnóstico de RPM.

En la actualidad se ha incrementado el interés sobre las pruebas bioquímicas en el diagnóstico de RPM, ya que múltiples investigaciones a nivel mundial han tenido muy buenos resultados, demostrando ser pruebas diagnósticas seguras. Entre ellas tenemos: diaminooxidasa, prolactina, β -hCG, AFP, fibronectina fetal y creatinina.

Se ha encontrado en el fluido vaginal normal no contaminado de la gestante sana, sin RPM, concentraciones de creatinina que oscilan entre 0,05-0,10 mg/dL. Las pacientes con RPM tienen valores mucho mayores de concentraciones de β -hCG que las pacientes sin RPM debido a que existen evidencias clínicas y experimentales que avalan el concepto de que un proceso inflamatorio que precede a la RPM y/o al trabajo de parto pretérmino produce

liberación de proteasas capaces de degradar la matriz extracelular y activar las células del sincitiotrofoblasto, lo cual resulta en una producción elevada de hormona β -hCG que se secreta al cérvix y vagina; y por otra parte, se produce la solución de continuidad de las membranas corioamnióticas . También la contaminación sanguínea constituye otra fuente de elevación de las concentraciones de β -hCG en fluidos vaginales, y sus niveles guardan estrecha relación con las concentraciones en LA, excepto durante el período de meseta cuando son significativamente más bajas que 2 000 mUI/mL aproximadamente.

En estudios realizados en el 2000 ⁽⁹⁾ en Taiwán, cuyo objetivo fue determinar el uso de la concentración de β -hCG, AFP y creatinina en fluido vaginal para la detección de RPM, compararon dos grupos conformados por 10 gestantes cada uno, el grupo 1 con RPM y el 2 grupo sin RPM. Los resultados fueron: El valor de β -hCG en gestantes sin RPM fue de 35 mlu/ml y con RPM fue de 478 mlu/ml. Para la AFP fue 0,80ng/ml y 54 ng/ml respectivamente, y para creatinina, fue 0,05 mg/dl y 0,95mg/dl respectivamente. Los tres marcadores fueron altamente significativos en el grupo experimental. Se concluyó que la creatinina en fluido vaginales es un marcador útil para diagnóstico de RPM al igual a que β -hCG.

La creatinina ha sido motivo de múltiples estudios como marcadores bioquímicos por varios autores desde hace muchos años. Tenemos los estudios de Kafeli en el 2006 ⁽²⁶⁾, que evaluó el valor de la creatinina y urea en fluidos vaginales en el diagnóstico de RPM, en donde se encontró que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo es del 100% en la detección de RPM por evaluación de concentraciones de urea y

creatinina como valor promedio de 12mg/dl y 0,6 mg/dl respectivamente. Concluyendo que la determinación de creatinina y urea en el fluido vaginal para el diagnóstico de RPM es una prueba confiable, sencilla y rápida.

La MCP en el 2006 ⁽²³⁾ estudió un grupo A con RPM y un grupo B sin RPM y evaluó la utilidad de la creatinina como prueba diagnóstica de RPM. Las gestantes que tenían concentraciones mayores de 0,1 mg/dl, con promedio de 0,72 mg/dl, con una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 100%. Se concluyó que valores mayores de 0,1mg/dl, es un marcador confiable como método diagnóstico de RPM, además de ser accesible, sencillo y económico. Similar a los estudios reportados 2009 por Rivero en el estado Lara ⁽²⁴⁾.

La determinación de β -hCG en fluidos vaginales como marcador de RPM presenta ciertas ventajas: posee una alta sensibilidad y alto valor de predicción negativo, además del corto tiempo necesario para su determinación (2 horas). En 1997 ⁽¹⁹⁾ se determinó la utilidad de las concentraciones de β -hCG en fluidos vaginales para el diagnóstico de RPM y se describió una alta sensibilidad y especificidad para el II y III trimestre del embarazo.

En el 2003 ⁽²¹⁾ se encontró que concentraciones de β -hCG en fluidos vaginales superiores de 17,10 mIU/ml se relacionaba con RPM y que era un método confiable, sensible, alta especificidad y un alto valor predictivo por lo que constituye un método diagnóstico confiable, sencillo, rápido y seguro para el diagnóstico de RPM. De igual manera en el 2004 ⁽²⁷⁾. En USA, encontraron resultados similares, compararon un grupo de casos y un grupo control en donde determinaron la β -hCG cualitativa en lavado cervicovaginal en embarazadas como predictor útil y novedoso de RPM pretérmino, encontrando que fue

positiva en el 79 % de los casos específica en el 96 %, valor predictivo positivo de 95% casos y valor predictivo negativo en el 84% de los casos.

En 2008 en el Hospital Miguel Pérez Carreño (HMPC) en Caracas ⁽²⁸⁾, se realizó un estudio de concentración de β HCG y creatinina en fluidos vaginales cuyos resultados fueron similares con respecto a la creatinina reportados por los estudios de MCP, pero difiriendo con los valores de Bufalino del 2004 ⁽²¹⁾, agregando nuevo valor diagnóstico.

Marco teórico.

La RPM se define como la solución de continuidad en las membranas corioamnióticas antes del inicio del trabajo de parto, independientemente de la edad de gestación ^(1,2). Se requiere un intervalo de latencia mínimo de una hora para cumplir con dicha definición ^(3,4).

El periodo de latencia, es el tiempo que transcurre entre la RPM y el inicio de parto, y su duración varía desde una hora hasta semanas o meses. Lo habitual es que las contracciones comiencen antes de las 24 horas después de producida la rotura de las membranas. Esta guarda relación inversa con la edad gestacional, siendo más corto cuanto más esté avanzado el embarazo ⁽²⁹⁾; cuando ocurre en embarazos a término (mayores de 37 semanas) el 80 – 90 % de los casos inicia el trabajo de parto entre las 12 a 24 horas y en embarazos pretérmino (mayor de 22 semanas menores de 37 semanas) el 50-80 % lo inicia entre 24 horas a 1 semana. Cuando el período de latencia es mayor de 24 horas, se considera RPM prolongada ⁽²⁵⁾. Sin embargo, su transcendencia es muy distinta de acuerdo a la edad gestacional en que ocurra, cuyo riesgo para el feto es mayor cuanto más lejos del término este, ya que aumenta el riesgo de prematuridad, dificultad respiratoria e infección materno fetal, y como consecuencia aumenta la morbilidad materna y la morbimortalidad perinatal ⁽³⁰⁾.

La frecuencia de RPM es variable según los diversos autores en función de los criterios utilizados en su definición y del tipo de población estudiada. Para la mayoría, La RPM se presenta en el 10 % de todos los embarazos, aunque su frecuencia varían entre 1,6 % y 21% ⁽²⁹⁾. En los embarazos a término la RPM se produce entre el 60 a 80% y embarazos

pretérmino ocurre en un 10 a 20% pero es responsable del 30 a 40 % de partos pretérmino y del 10% de muerte perinatal ⁽¹⁸⁾.

Las membranas fetales están compuestas por una lámina interna, el amnios, constituida por una capa de células que mide 0,05 mm, y una lámina externa, el corion, formada por tres o cuatro capas que miden 0,6 a 0,12 mm, separada por una zona de tejido conectivo denso que contiene también una pequeña proporción de elastina. El colágeno y la elastina jugaran un papel importante en la manutención de la integridad de las membranas corioamnióticas, que en condiciones normales exhibe un equilibrio entre actividad enzimática de proteasa y antiproteasas. Aunque el corion es grueso, en realidad el amnios es más resistente. De todas formas, las dos capas actúan conjuntamente ofreciendo mayor resistencia que cada una por separado ⁽²⁹⁾.

Además las membranas reciben apoyo del músculo uterino, excepto a nivel del cuello uterino cuando está algo abierto el orificio cervical interno. Por ello la ruptura normal de las membranas se producen durante el trabajo de parto y cuando falta parte de este soporte mecánico hacia los 4cms de dilatación, coincidiendo con el momento de la contracción con presiones de 50 y 60 mmhg. Cuando la ruptura se produce antes de presentar contracciones y antes de que existan cierta dilatación hay que pensar que exista algún factor que debilite las membranas ⁽²⁸⁾.

El saco ovular además de estar compuestos por las membranas corioamnióticas contiene al feto y LA. El LA contenido en el amnios cubre al embrión desde el decimosegundo día de fecundación hasta el nacimiento. Es el medio acuoso donde crece,

madura y vive el feto antes del parto. Su existencia permite el desarrollo normal de los tractos respiratorio, gastrointestinales, urinario y del sistema músculo esquelético del feto. Además hace el crecimiento fetal en un ambiente estéril y termo regulable ⁽³⁰⁾.

Origen y circulación del LA: en la formación y regulación intervienen estructuras placentarias, maternas y fetales como son las membranas ovulares, placenta, cordón umbilical, riñón fetal y conducto traqueo bronquial. En el primer trimestre de embarazo resulta de la diálisis del suero materno a través de las membranas amnióticas que cubren la placenta y el cordón umbilical, de tal manera que su osmolaridad es similar al suero materno. El corionamnios se comporta como una membrana semipermeable, que permite el paso de agua, electrólitos, urea, creatinina, glucosa y otras sustancias de bajo peso molecular ⁽²²⁾.

Entre las 20 y 24 semanas, antes de la queratinización, la piel fetal interviene en el intercambio de agua, electrolitos, urea y creatinina. A partir de las 20 semanas el riñón hace más evidente su participación, cambia el volumen y la composición del LA con respecto a la composición del plasma materno por la excreción de la orina, y pasa a ser la primera fuente de producción. La orina fetal es más hipotónica que el plasma fetal y el materno debido a su baja concentración electrolítica, pero contiene más urea, creatinina y ácido úrico que el plasma ^(22,31).

Desde la semana 20 empieza aparecer líquido traqueo-bronquiales y alveolar. Las sustancias más importantes que componen éstos, son los fosfolípidos, con actividad surfactante, que contribuyen a la madurez fetal ⁽³¹⁾.

El LA se renueva cada 3 horas en forma completa, a una rata de 500ml/h. En general se sostiene que el mayor intercambio entre el compartimiento amniótico y la circulación materna se realiza a través de las membranas ovulares, basado en un mecanismo de difusión simple condicionado por los gradientes químicos, aunque algunas sustancias como el sodio lo hacen por transporte activo, mientras que la permuta entre el feto y el LA varía a lo largo de la gestación: piel, cordón umbilical, riñón, secreción pulmonar y deglución. En resumen la eliminación de LA se realiza en parte por la absorción a través del amnios hacia el plasma materno y en parte por la deglución fetal y reabsorción por el intestino para pasar al plasma fetal. ⁽³¹⁾.

Composición y volumen de LA: la densidad es de 1010 y su pH 7,8 % con 8% de agua y 2 % de sustancias orgánicas, sales orgánicas y celulares. Su osmolaridad es menor que la del plasma materno o fetal. Al progresar el embarazo se añaden, en concentraciones progresivas, partículas de en suspensión, como células fetales, del amnios, lanugo y vermix caseoso ^(5,30).

Entre las sustancias inorgánicas tenemos los electrolitos y en las orgánicas tenemos proteínas y aminoácidos (alfa -fetoproteína), carbohidratos(glucosa), lípidos (lectina, esfingomielina, fosfatidil inositol),vitaminas (B1, C),compuestos nitrogenados no proteicos (urea, ácido úrico y creatinina que aumenta progresivamente con la edad gestacional, especialmente por el aporte urinario fetal), hormonas (estriol, β -hCG, prolactina, lactogeno placentario, prostaglandinas, insulina), enzimas (diaminooxidasa, fosfatasa alcalina termoestable y oxitocinasa). Los componentes celulares provienen principalmente de la piel

fetal, como células, lanugo y unto sebáceo. También hay células del amnios, de la orofaringe y de la vejiga. Hay básicamente 2 tipos de células: células naranjas o lipídicas proveniente de las células sebáceas fetales y, las células azules o cianófilas ^(29,30).

El volumen de LA aumenta progresivamente con la edad gestacional. A las 10 semanas el volumen es de 30ml, y desde entonces aumenta semanalmente de 30 a 50 ml, hasta la semana 34 alcanzando un máximo de 1000ml. Después declina hasta el término (40 semanas) en el promedio de 500m a 800ml. Después de las 40 semanas, continúa su disminución en proporción al grado de madurez ^(5,29).

Función del LA: Las más destacados son: ⁽³⁰⁾

- Protección mecánica, contra traumatismos directos sobre el abdomen materno.
- Movilidad fetal: facilita la acomodación y favorece la dilatación cervical
- Ambiente térmico constante.
- Constituye un ambiente óptimo para el crecimiento y desarrollo fetal
- Participación en procesos bioquímicos, metabólicos e inmunológicos.
- Es un medio útil para valorar la salud y madurez fetal
- Es un medio que permite a veces administrar medicamentos.

Etiología de la RPM ⁽³²⁾

No ha sido aún aclarada, y se dice que es multifactorial, interviniendo factores predeterminantes y predisponentes, los cuales se clasifican en:

Factores Maternos: algunos derivan de malformaciones óseas de la pelvis o desproporción feto pélvicas que impiden la correcta adaptación del feto, a lo que contribuyen ciertas formaciones anatomofuncionales anormales de la región cervical y segmentaria. También la contractibilidad uterina patológicamente elevada, puede elevar la tensión intraamniótica. La endometritis anterior al embarazo por las alteraciones patológicas de las estructuras anatómicas es otro factor determinante ⁽⁵⁾.

Factores Fetales: las presentaciones distócicas (tronco, frente y cara) y las pelvianas predisponen a ocasionar la inadecuada adaptación del feto al estrecho superior de la pelvis. La macrosomía fetal y el embarazo gemelar por la sobredistensión uterina. ⁽⁵⁾

Factores Ovulares: son determinantes de la ruptura prematura de membranas. En primer lugar están las alteraciones anatómicas y fisiológicas del amnios y del corion: grosor, elasticidad, resistencia al despegamiento, adherencias, infecciones (amnionitis), coitos, traumatismos. En segundo lugar la implantación atípica de la placenta y por último el exceso de líquido amniótico: polihidramnios ⁽⁵⁾. Se exceptúan los casos de agresión mecánica (amniocentesis, amnioscopia, entre otros). La etiología de RPM es desconocido, en la mayoría de los casos, sin embargo se han identificado varias condiciones predisponente ⁽³⁰⁾.

1. Debilidad en la formación de las membranas por defecto del colágeno, por defectos nutricionales, por efectos de algún tóxico y por falta de algunos de los oligoelementos.
2. Debilidad por acción de algunas enzimas, sobretodo en relación a las infecciones. Cada vez hay más evidencia del papel de las infecciones cervicales y las intraamnióticas en la patogenia de la RPM.

3. Factores de riesgos predisponentes: situación familiar, prematuridad previa, RPM previa, exposición a detilestilbestrol, metrorragias durante la gestación.
4. Parámetros cervicales: longitud del cérvix. Diversos autores han demostrado que la medida ecográfica del cuello uterino es predictor del riesgo del parto prematuro asociado a la RPM^(30,31). Las nulíparas con el cuello corto, menor de 25 mm, tienen un riesgo de 3,7 veces mayor. En las multíparas el riesgo es 3,1 veces más que en las nulíparas, por lo que se toma en cuenta también la paridad.

Clasificación de la RPM: ^(5, 30,31, 34)

Según la ubicación:

- 1.- Alta: la rotura se efectúa por encima del área cervical
- 2.- Baja: a nivel de polo inferior del área cervical.

Según edad gestacional: ⁽³³⁾

- 1.- Antes de las 22 semanas: huevo roto (aborto incompleto)
- 2.- De las 22 hasta las 36,6 semanas: RPM de embarazo pretérmino.
- 3.- De 37 semanas en adelante: RPM de embarazo a término.

Métodos diagnósticos de la RPM: ⁽³¹⁾

1.- Métodos clínicos:

a) Anamnesis: la paciente refiere pérdida de líquido por los genitales externos. Cuando la pérdida ha sido brusca y abundante, la fiabilidad del dato puede llegar al 90 %. En otros

casos, lo que la embarazada interpreta como la rotura prematura de membranas no es más que los aumentos de secreciones vaginales o cierto grado de incontinencia urinaria, lo cual es frecuente en gestaciones avanzadas.

b) Exploración física: el diagnóstico patognomónico se hace al introducir un Kocher por vía vaginal y cuello hasta contactar con la presencia y extraer un pelo fetal, pero no siempre es posible ni adecuado. A veces el problema se resuelve durante la inspección de los genitales externos, y mayor seguridad ofrece la visualización del cuello con valvas y espéculo. Si no se observa inicialmente la salida de líquido amniótico a través de cuello se pueden aplicar maniobras de vasalva o presionar sobre el fondo uterino, con el objeto de aumentar presión intrauterina, o desplazar levemente la presentación (Maniobra de Tarnier), lo que facilita la comunicación entre las cámaras amnióticas posterior y anterior. Si después de la especuloscopia no se confirma el diagnóstico, se procederá a realizar pruebas de laboratorio para confirmar la presencia de líquido amniótico.

c) Amnioscopia: recomendables en las gestaciones mayores de 36 semanas y si el cérvix es distensible para introducción de amnioscopia. Hay riesgo de que al introducir el instrumento se produzca la contaminación de la cavidad amniótica o incluso provocar la ruptura de las membranas en pacientes que las tengan íntegras. Constituye un método de eficacia elevada.

d) Examen en seco del contenido vaginal o prueba de arborización o cristalización de secreción vaginal (Fern Test). Se basa en la propiedad que tiene el líquido amniótico de cristalizar en forma de finas hojas de helecho al secarse debido a su contenido de mucina y cloruro de sodio. Este comportamiento lo mantiene aún en presencia de sangre o de meconio aunque retarde la cristalización. Se realiza colocando una muestra de líquido de la secreción

vaginal de fondo de saco posterior en un portaobjeto. Se deja secar al aire de 6 a 10 minutos y se observa al microscopio la formación de cristales en forma de hoja de helecho.

Esta prueba puede dar falsos negativos si transcurre más de 4 horas de la RPM o falsos positivos si la muestra se toma del cérvix o si hay en la vagina elementos que cristalizan en forma similar, como la orina o soluciones antisépticas. Aunque existe posibilidad de falsos positivos (4,4 %), y negativos (4,8%) la fiabilidad de la prueba se sitúa en el 90,8%, tasa muy superior a la medición del pH cuya fiabilidad es del 77,1% lo que convierte al Ferm Test en unos de los medios de mayor utilidad.

e) Ecografía: Permite evaluar el volumen de líquido, la presencia o no de partículas ecorefrirentes y su salida por el canal cervical. Este método carece prácticamente de valor, solo sirve de apoyo al diagnóstico ya orientado. Tengamos en cuenta que puede haber un alto porcentaje de falsos positivos en otras causa de oligoamnios y de falsos negativos cuando la cantidad de líquido amniótico perdida no es grande, por lo que no se puede descartar RPM cuando el volumen de LA es normal a la ecografía, pues un feto en buenas condiciones de oxigenación puede producir orina a la misma velocidad con la que está perdiendo el LA, conservándose el volumen más o menos constante. Además que la valoración está sujeta a la subjetividad del explorador.

f) Inyección de colorantes en la cavidad amniótica: Se basa en la observación de la salida de colorante a través de orificio cervical. Se han utilizado diferentes compuestos: azul de Evans, Índigo carmín, y fluoresceína. Pueden tener algunos efectos colaterales (posibilidad de infección, tinción temporal del feto, anemia hemolítica entre otros) pero en el caso de fluoresceína no se han descritos peligros, por lo que es lo único que se puede usar en la

práctica diaria. Se inyecta 1 ml de solución estéril de fluoresceína sódica al 5%. Se coloca un tapón en la vagina y se examina 1-2 horas después con luz ultravioleta de onda larga. Si hay material fluorescente es que hay RPM.

2. Métodos citológicos:

Pretende la identificación en el contenido vaginal de células de origen fetal. Para ello se ha utilizado distintos colorantes: Sudan III, Azul de Nilo, Tricromico, Cloruro de pinocianol. Estos métodos tienen en común una serie de inconvenientes: realización difícil, utilidad limitada en el tiempo (carecen de valor antes de las 34 semanas) y fiabilidad escasa, porque en la actualidad han sido desechados en la práctica clínica.

3. Métodos físicos químicos:

Prueba de pH alcalino: se basa en la valoración del pH vaginal, normalmente ácido (4,5-5,5). El líquido amniótico por el contrario es alcalino (7-7,5). La llegada de líquido amniótico a la vagina en cantidades suficientes determina la alcalinización de la misma. Para la medición se emplea el papel tornasol, el azul de bromotimol, y el papel de nitracina, el de mayor seguridad. Se coloca en el fondo de los sacos vaginales posteriores el papel de nitracina (de color amarillo), durante 15 segundos, el cual vira a azul intenso si el pH es alcalino, y es probable el diagnóstico de RPM. De todas maneras la proporción de falsos positivos, entre el 4 y el 15% motivada por la contaminación con sangre, orina, semen, exceso de moco cervical, infecciones o uso de antisépticos, así que los falsos negativos entre el 7 al 12% debido a que la cantidad de líquido vertido es escasa o que ha transcurrido excesivo tiempo entre la ruptura y el examen no le confiera una gran actividad clínica.

4. Métodos bioquímicos: Actualmente en vías de valoración clínica, estos métodos se apoyan en la detección en contenido vaginal de sustancias de origen fetal.

a) AFP: En una primera etapa se desechó por baja afinidad. Con posterioridad la utilización de anticuerpos monoclonales ha mejorado la sensibilidad, alrededor del 98% y la especificidad que llega al 100% si se trata de gestaciones mayores de 36 semanas. Puede ser eficaz en gestaciones a término, o próxima esta, pero carece de valor en gestaciones precoces, sin duda en la que se necesita un diagnóstico de certeza.

b) La fibronectina: Se identifica mediante inmunoensayo. Su sensibilidad oscila entre el 90% al 100% si bien la presencia de sangre aun en cantidades mínimas, distorsiona la prueba, y disminuye la sensibilidad.

c) La diaminoxidasa: La DAO es una enzima producida en la decidua que difunde hacia el líquido amniótico, se determina con la colocación de papel de contacto con la vagina. Es una prueba de laboratorio engorrosa y no aplicable en la clínica diaria.

d) β -hCG: su determinación en el fluido de secreción vaginal tiene buena sensibilidad y especificidad.

e) La creatinina: En la actualidad se han hecho estudios determinando creatinina en secreciones vaginales en gestantes con RPM, demostrando una alta sensibilidad y especificidad.

Como podemos observar, casi todas estas pruebas requieren equipos y personal especializado con lo que no se cuenta las 24 horas al día y otras pruebas no se realizan en nuestros centros de salud por requerir de personal especializado para tal fin.

La dificultad en el diagnóstico tiene como causa 3 circunstancias: roturas mínimas con pérdida de líquido mínima e intermitente de líquido, presencia en vagina de contaminantes (sangre, meconio, secreciones infectadas o soluciones antisépticas), y la existencia de roturas altas de membranas. Esta última puede dar pérdidas escasas, hay una cantidad de líquido normal por ecografía, puede cerrarse espontáneamente y por fin no asociarse a complicaciones maternas y fetales.

Diagnóstico diferencial: ⁽³²⁾

Leucorrea: Flujo vaginal de aspecto amarillento que habitualmente acompaña la infecciones cervicovaginales y que se manifiesta por ardor y prurito genital. La inspección vaginal y la especuloscopia hacen el diagnóstico.

Incontinencia urinaria: Se observa en general en la segunda mitad del embarazo y preferentemente en las multíparas. Esta se produce por lo general con los esfuerzos. La inspección genital y el análisis citoquímico del líquido observado hacen el diagnóstico.

Eliminación del Tapón de Moco: En el período cercano al parto, la paciente puede referir la eliminación de una secreción mucoidea más o menos líquida que corresponde al tapón mucoso. El examen obstétrico ayuda aclarar el diagnóstico.

Rotura de quiste vaginal: Es muy frecuente. Se caracteriza por la pérdida brusca y transitoria de líquido cristalino por vagina. El examen vaginal revela una cavidad pequeña, habitualmente colapsada en unas de las paredes vaginales.

Hemorrea decidual: Es la pérdida de líquido claro con tinte amarillo, a veces sanguinolento, preferentemente en la primera mitad de la gestación y que proviene del espacio ubicado entre la decidua parietal y refleja, las que normalmente se fusionan entre las 16 y 18 semanas.

Ocasionalmente puede producirse ruptura del Amnios durante la gestación con la acumulación de líquido entre el amnios y el corion, sellado del amnios con la formación de 2 sacos que contiene líquido amniótico. Cuando el primer saco o quiste coriónico se rompe, el cuadro clínico es de RPM.

Complicaciones de la RPM: (Federación Argentina de Sociedades de ginecología y Obstetricia).

Maternas:

- Coriamnionitis
- Infección puerperal.
- Desprendimiento prematuro de placenta.

Fetales – neonatales.

- Prematurez: síndrome de distres respiratorio.
- Infección neonatal: neumonía, meningitis y sepsis.
- Asfixia perinatal: debido a la infección materna o fetal, compresión del cordón umbilical secundaria al oligoamnios.

- Hipoplasia pulmonar
- Hemorragia ventricular.
- Enterocolitis necrotizante.
- Deformaciones fetales: síndrome de Potter.
- Prolapso de cordón.

Como se ha descrito la RPM afecta un gran número de gestantes llevándola a complicaciones materno fetales que aumenta a menor edad gestacional, teniendo como consecuencia un aumento de morbilidad materna y morbimortalidad fetal, de allí la importancia de realizar un diagnóstico precoz y certero con utilización de diversas pruebas diagnósticas que respalden desde el punto de vista clínico, científico, epidemiológico y legal la confirmación de dicha patología. Unas de las pruebas que actualmente se está utilizando para comprobar la existencia de RPM es la determinación de creatinina y β -hCG en fluido vaginal, la cual se ha demostrado tienen un gran porcentaje de seguridad, además, de ser accesible, sencilla y económica.

Por lo antes escrito, tenemos que este estudio es importante. Se basa en la determinación de estas pruebas, estando dicha investigación suficientemente respaldada en bases teóricas, realzando la gran significancia que la RPM tiene desde el punto de vista epidemiológico, científico y clínico.

Bases legales:

La RPM es un problema de salud pública mundial, de allí la importancia de realizar investigaciones que contribuyan de una forma a disminuir la estadística de esta patología. Por lo que desde el punto de vista legal, el presente estudio es totalmente viable, respaldado jurídicamente por la Constitución Bolivariana de Venezuela, Ley del Ejercicio a la Medicina, Código de Deontología Médica y Ley Orgánica de la Salud, las cuales promueven y favorecen este tipo de iniciativa, ya que la salud es un derecho para todos, y el estado está en la obligación de garantizarla, a través de un servicio integral, gratuito y equitativo. (Art. 83 y 84 de la Constitución).

En este sentido los derechos civiles del paciente se respetan, garantizando su integridad física, psíquica y moral (Art.46 de la constitución de la república), como parte del deber primordial del médico (Art. 2 del código de Deontología Médica) y se realiza bajo los principios éticos y científicos; efectuado y supervisado por personal altamente calificado (Art.103 y 104 de la Ley de Ejercicio a la Medicina y Art. 191 del código de Deontología Médica). De igual manera, el respeto a la vida y la integridad de la persona, debe garantizarse con el fomento y preservación de la salud y para ello el personal médico debe estar informado de los avances médicos y actuar con probidad, justicia y dignidad (Código de Deontología Médica Art.1 y de la Ley del Ejercicio de Medicina Art.24).

La investigación clínica debe inspirarse en los más elevados principios éticos y científicos, y realizarse solo cuando la importancia del objetivo guarda proporción con los riesgos a los cuales se han expuestos las personas. La investigación proveerá valor diagnóstico de la patología que padece el paciente en ese momento y ayudará al clínico en su diagnóstico y

a sospechar de sus complicaciones, contribuyendo además, con nuevos conocimientos científicos acerca de la misma. Por otra parte, la persona debe estar bien informada de la finalidad y riesgos del estudio y de los exámenes médicos y de laboratorio que se le aplicarán, para dar su libre consentimiento por escrito, el cual puede ser interrumpido en cualquier momento en que el sujeto lo solicite (Ley del Ejercicio a la medicina Art. 103-112, Código de Deontología médica Art.191-206 y Constitución Nacional Art. 46).

Por todo lo antes expuesto el médico debe prestar debida atención a la elaboración del diagnóstico, consagrándole el tiempo y procedimiento científico apropiados para su alcance. Podemos decir que este estudio cuyo objetivo es determinar la concentración de creatinina y B hCG en fluido vaginal como prueba diagnóstica para RPM, cumple con los reglamentos establecidos en las leyes, respetando la integridad y contribuyendo a preservar la salud, a través de la investigación la cual proporcionará conocimientos científicos, que aportaran herramientas diagnósticas para dicha patología y por ende tratamiento oportuno y prevención de complicaciones; todos estos precedido siempre por el consentimiento informado por escrito por la paciente. Además, la maternidad y la infancia tienen derecho a cuidados y asistencias especiales, poniendo en manifiesto la importancia que para la humanidad tiene la etapa de la gestación (Art. 25 de los derechos humanos).

De acuerdo a los antecedentes anteriormente expuestos en la literatura nacional al respecto podemos inferir las siguientes

Hipótesis.

La determinación de una concentración de creatinina mayor a 0,1 mg/dl y de una concentración de la fracción B de la gonadotropina corionica humana mayor a 17,1 mUI/ml, pueden ser consideradas, como criterios diagnósticos de RPM (tomando como referencia la literatura consultada) y cual tendrá mayor utilidad?

Variables

Variable Independiente:

Concentración de creatinina y de la fracción Beta de la gonadotropina coriónica humana en el fluido vaginal, expresada en mg/dl y en mUI/ml respectivamente.

Variable Dependiente:

Presencia de Ruptura prematura de membranas, la cual se evidenció clínicamente con la maniobra de Tarnier en el fondo de saco posterior

Objetivos

Objetivo general

Determinar la concentración de creatinina y de la fracción B de la gonadotropina coriónica humana en el fluido vaginal como métodos diagnósticos en la Ruptura Prematura de Membranas en las gestantes que ingresan al servicio de admisión de sala de partos del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani" durante el período comprendido entre Junio a Octubre del 2011

Objetivos Específicos

1. Medir la concentración de creatinina y B HCG en el flujo vaginal en las gestantes que ingresaron con y sin diagnóstico de RPM
2. Caracterizar los límites de concentración de creatinina y BHCG en gestantes con y sin RPM

3. Calcular sensibilidad y especificidad de la concentración de creatinina y B HCG en el flujo vaginal como prueba diagnóstica de RPM
4. Calcular el valor predictivo de la concentración de creatinina y BHGC en el flujo vaginal como prueba diagnóstica de RPM
5. Comparar la concentración de creatinina en el fluido vaginal en pacientes sanas con ruptura prematura de membranas ovulares y sin ruptura prematura de membranas ovulares
6. Comparar la concentración de la fracción de B de la gonadotropina coriónica humana en el fluido vaginal de pacientes sanas con ruptura prematura de membranas ovulares y sin ruptura prematura de membranas ovulares

METODOS.

Tipo de estudio.

Se realizó un estudio descriptivo, correlacional, de corte transversal, comparativo, no causal, de casos y de controles, durante el periodo comprendido entre febrero a julio del 2011.

En atención al diseño de la investigación se realizó una investigación de campo en la que la recolección de los datos se obtuvo, directamente de los sujetos investigados.

Población y muestra.

Pacientes gestantes, entre 22 y 42 semanas de embarazos simples, que ingresaron al Servicio de admisión de sala de partos del “Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani”, entre los meses de junio y octubre del 2011.

Estuvo conformada por 100 gestantes divididas en dos grupos, el primer grupo corresponde a 50 pacientes con diagnóstico clínico de Ruptura prematura de membranas ovulares francas y el segundo grupo, corresponde a 50 pacientes sin diagnóstico clínico franco de ruptura prematura de membranas ovulares. La muestra se obtuvo mediante el tipo de muestreo no probabilístico por cuotas

Criterios de Inclusión.

- Cursar con embarazo de más de 22 semanas
- Antecedente de salida de líquido por genitales
- Salida de líquido al examen especular
- Pacientes de la consulta de prenatal y alto riesgo obstétrico de la institución.

Criterios de Exclusión.

- Edad gestacional de menos de 22 semanas o más de 42 semanas.
- Salida de líquido, mezclado con sangre, por genitales.
- Contaminación de líquido amniótico.
- Tactos vaginales frecuentes antes de la toma de muestra.
- Pacientes que presente hemorragia del tercer trimestre.
- Fetos con malformaciones en sistema renal.
- Tratamientos locales para infecciones vaginales en las últimas 72 horas.
- Uso de duchas vaginales en las últimas 72 horas.
- Pacientes controladas en sus embarazos en otras instituciones.

Procedimientos

Otras de las técnicas utilizadas en esta investigación será la encuesta en forma directa para lo cual se diseñara como instrumento una ficha en las cuales se incluirán datos epidemiológicos de los grupos a estudiar (controles y casos) de importancia para la investigación , como lo son: identificación de la paciente, antecedentes personales y ginecoobstétricos, control prenatal, edad de gestación por fecha de última regla o ecosonografía del primer trimestre, antecedente de infección urinaria, y un cuadro donde posterior el estudio se especificaran las concentraciones de creatinina y concentraciones de β -hCG en fluido vaginal que serán determinadas por la unidad de Laboratorio de Hospital Dr. Domingo Luciani.

Tal estudio se realizó previo consentimiento informado de cada una de las pacientes.

Seguidamente se procedió a la recolección de las muestras, del fluido vaginal para determinar la concentración de creatinina y de β -hCG. Para esto , con la paciente en posición ginecológica , se introdujo el espéculo estéril en la vagina , se instilaron, 4cc de solución fisiológica 0,9% en el fondo de saco posterior con una jeringa estéril de 20cc y se aspiró nuevamente el contenido , los cuales fueron colocados, en unos tubos de ensayo de color rojo, tapado y debidamente identificado, luego se enviaron las muestras al laboratorio localizado en el hospital general del este “Dr. Domingo Luciani” , cuidando que el tiempo transcurrido entre la recolección de las mismas y su procesamiento no fuese mayor de doce horas y que las mismas se mantuvieron refrigeradas y trasladadas en cavas con hielo para mantener la temperatura .

Tratamiento estadístico

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó sus frecuencias y porcentajes.

Los contrastes de variables nominales-nominales se basó en la prueba chi-cuadrado de Pearson; en el caso de las variables continuas se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

La determinación del punto de corte de BHCG respecto a la RPM se basó en el procedimiento ROC ⁽³⁶⁾ según la técnica de DeLong.

Se consideró un valor estadísticamente significativo si $p < 0.05$. Los datos fueron analizados con JMP-SAS 9.

RESULTADOS

Tomando en cuenta las bases estadísticas podemos observar que las concentraciones de creatinina en fluidos vaginales de pacientes con RPM (grupo n1) que se puede observar en el grafico n3, expresado en mg/dl, tuvieron una media 1,30 un valor máximo 1,80; valor mínimo de 1,11.

Con respecto a la comparación de valores de creatinina en fluidos vaginales en pacientes con RPM (grupo n1) o sin RPM (grupo n2) se trató estadísticamente según la prueba U de Mann-Whitney, en donde se obtuvieron diferencias significativas ($p = 0,000$) con intervalo de confianza de 95% y $Z: 7,573$ en donde los valores de creatinina eran menores en pacientes sin RPM que las que tenían RPM obteniendo como máximo valor comparativo en pacientes sin RPM de 0,31 y minino de 0,01(ver tabla n1).

Con respecto a β -hCG en fluidos vaginales de pacientes con RPM (grupo n1) obtuvimos una media de 814, 23 con un mínimo de 650, 45 y valor máximo de 2514 (grafico n 4), en relación con las gestantes sin RPM la media fue de 58,23 mínimo de 10,21 y valor máximo de 106,24 aplicando igualmente pruebas de U de Mann Whitney se puede ver la diferencia de valores de una misma prueba en situaciones diferentes. (Ver tabla n2)

En el cuadro n 3 se observa el valor diagnóstico de la creatinina en pacientes con RPM presentando una sensibilidad de 96,1 con valor inferior 89,8 y valor superior 100,0; especificidad de 83,7 con valor inferior 72,3 y valor superior 95,0; Valor Predictivo Positivo de 86,0 con valor mínimo de 76,1 y valor superior 95,9; y Valor Predictivo Negativo de 95,4 con valor mínimo de 87,9 y valor máximo de 100,0.

Llevando estos datos para evaluar la sensibilidad y especificidad del estudio mediante la utilización del diagrama ROC donde la probabilidad según la sensibilidad del método tuvo como corte 0,2 de presencia de creatinina en fluidos vaginales cuya especificidad por debajo de esto valores indicaban que no había creatinina en el fluido vaginal analizado. El valor de 100% de especificidad indica la proporción de falsos positivos en la estimación que en este caso es muy bajo en comparación con los verdaderos positivos (sensibilidad), lo cual arrojó una sensibilidad del 96,1% y una especificidad del 91,8% (ver gráfico n1).

En la tabla n 4 podemos ver estudio de sensibilidad y especificidad de β -hCG como prueba diagnóstica en las pacientes con RPM, con una sensibilidad de 92,2. Especificidad con valor promedio de 93,9; con valores predictivo positivo 94 y valor predictivo negativo de 92. Que llevado a diagrama ROC comparando los valores de β -hCG en fluidos vaginales representado por una sensibilidad que arrojó como corte de valor de β -hCG de 206 y todos aquellos fluidos vaginales por debajo de este valor eran negativos. Con respecto al valor de 100% de especificidad indica la proporción de falsos positivos en la estimación que en este caso es muy bajo en comparación con los verdaderos positivos (sensibilidad), lo cual arrojó una sensibilidad del 92,2% especificidad del 93,9% (ver gráfico n2).

La edad media materna es de 22,0 años con una desviación típica de 5,8; con una edad gestacional media de 37 semanas más 6 días con una desviación típica de 3,2 (ver tabla n1)

DISCUSION

La RPM constituye un problema común en obstetricia que conlleva graves complicaciones maternas fetales, como parto pretérmino y muerte perinatal. Debido a dicha problemática, en la actualidad las investigaciones sobre RPM se han enfocado en la búsqueda practica que permita dilucidar esta patología, es por eso que la determinación de marcadores bioquímicos en fluido vaginales se ha incrementado significativamente, demostrando ser pruebas confiables, sencillas y medianamente económicas ⁽²¹⁾.

A partir de la semana 16, la orina fetal se convierte en el primer componente del líquido amniótico, por lo cual pudiera encontrarse creatinina en los fluidos vaginales en presencia de RPM desde el 4to mes de embarazo.

En la búsqueda de un método diagnóstico único se han propuesto diversas pruebas bioquímicas en fluidos cervicovaginales. Debido a la problemática, se compararon tres marcadores: fibronectina fetal, AFP y diaminooxidasa y concluyeron que la fibronectina fetal tuvo un alto valor diagnóstico. Sin embargo, la fibronectina fetal está presente en secreciones vaginales en aproximadamente el 50% de las mujeres que tienen parto pretérmino con membranas íntegras ⁽³⁴⁾. También se han reportado que la prolactina y la AFP no eran marcadores útiles ⁽²⁰⁾. Se señalaron numerosos marcadores bioquímicos para RPM, pero solo Li y CHANG ⁽⁹⁾ y Gurbuz et al ⁽²²⁾. Evaluaron las concentraciones de creatinina en fluidos vaginales, estos autores trabajaron con una muestra epidemiológica similar a la nuestra.

Con respecto a las pacientes sin RPM Li et al ⁽⁹⁾, encontraron un promedio de 0,07 mg/dl con un mínimo de 0,05 y un máximo de 0,1 que se correlacionan con nuestra población

número 2 de este estudio, sin embargo Gurbuz et al ⁽²²⁾ encontraron valores aún más bajos 0,026 y extremos de hasta 0,02 y 0,1 a diferencia de las referencias venezolanas como el trabajo realizado en la MCP ⁽²³⁾ y en el trabajo de Rivero en el estado Lara ⁽²⁴⁾ donde en dicho grupo de estudio reportaron que no se encontró creatinina en fluidos vaginales de su población en estudio sin RPM.

En el primer grupo que eran las pacientes con RPM las concentraciones de creatinina fueron superiores a 0,1 mg/dl con un promedio para nosotras de 0,71 mg/dl y un máximo de 1,5; estas cifras son muy similares a las que reportan Gurbuz et al ⁽²²⁾ pero más bajas con respecto a lo publicado por Li et al ⁽⁹⁾.

Li y Chang ⁽⁹⁾ señalaron concentraciones β HCG en RPM donde obtuvieron medias de 35 mUI/mL, con valor mínimo de 10,8 y valor máximo de 123, lo que difiere con el presente estudio. Sin embargo, es de hacer notar que estos datos se obtuvieron en base a una población pequeña de 10 pacientes. En el caso del grupo con RPM, Takanobu et al ⁽¹⁹⁾. Obtuvieron un valor medio de 420,6 mUI/mL, con valor mínimo de 216,3 y máximo de 918,3; y Li y Chang ⁽¹⁷⁾ encontraron un valor medio de 478 mUI/mL, mínimo de 271, y máximo de 1920; comparativamente estos valores hallados son muy similares a este estudio.

Con respecto al punto de corte de β HCG difiere grandemente con respecto al punto de corte fijado en la hipótesis, la cual estaba basada en los estudios de la MCP obtenidos por Bufalino y col ⁽²¹⁾. Lo cual hace plantear un nuevo parámetro de corte para utilizarla como una prueba confiable al momento de establecer como método diagnóstico significativo entre los grupos con o sin RPM. Las posibles causas de diferencia están reportadas también en los

estudios del HMPC 2008 por Rodríguez y colaboradores ⁽²⁸⁾, cuyo punto de corte fue también superior, al obtenido en previo estudio ya expuesto por la MCP ⁽²¹⁾, lo cual se debe a que las pacientes con RPM suelen presentar altas concentraciones de β -hCG debido a que hay evidencias clínicas y experimentales que demuestran que durante procesos inflamatorios se produce la liberación de proteasas capaces de degradar la matriz extracelular y activar las células del sincitiotrofoblasto, lo cual resulta de una producción elevada de hormona β -hCG que se secreta al cérvix y vagina; al producirse solución de continuidad de las membranas corioamnióticas. Se ha propuesto que el líquido amniótico constituye una posible fuente de origen para la presencia de concentraciones elevadas de esta hormona en fluidos vaginales. Las concentraciones de β -hCG en fluidos vaginales y en sangre guardan estrecha relación, excepto durante el periodo de meseta cuando estas últimas son significativamente más bajas que 2000 mUI/mL aproximadamente. En el estudio de Takanobu et al ⁽¹⁹⁾ expresa que las concentraciones β -hCG medias en el primer trimestre son de 37,9 mUI/mL, en el segundo trimestre están en el orden 9,5 mUI/mL con valor mínimo de 0,8 y máximo de 95, 8 y en el tercer trimestre 6,3 mUI/mL con valor mínimo de 0,6 y máximo de 62,2. El valor de corte en fluidos vaginales descrito para diagnóstico de RPM es de 50mUI/mL. Así mismo, Besntein et al ⁽³⁵⁾ señalan que el valor promedio β -hCG en fluidos cervicovaginales de 5,6 mUI/mL entre las semanas 25 y 30 semanas y 6,2 mUI/mL entre las semanas 20 a 25; 6,1 mUI/mL entre las semanas 25 y 30 semanas y 6,2 mUI/mL entre las semanas 30 y 35 semanas de gestación. Que podría relacionarse con los valores diferentes obtenidos entre la hipótesis fijada y los diferentes estudios relacionados con dicho trabajo, pero que no podemos comparar ya que no fue objetivo de este trabajo.

Bufalino et al ⁽²¹⁾ 2003, encontraron que las de β -hCG en fluidos vaginales superiores de 17,10 mUI/mL se relacionaban con RPM con buena sensibilidad, alto valor de especificidad y de valor predictivo, por lo cual constituye un método diagnóstico confiable, sencillo, rápido y seguro para el diagnóstico de RPM. Takanobu et al ⁽¹⁹⁾ y Bufalino et al ⁽²¹⁾. reportaron una sensibilidad 100% y 98,54% y una especificidad de 96,5% y 93, 33% respectivamente. Lo cual difiere con nuestro estudio cuyo punto de corte es superior a los estudios de Bufalino y aún mayores a los obtenidos en HMPC en el 2008 ⁽²⁸⁾, que fue de 35mUL/ml.

Con respecto a creatinina, Gurbuz y col ⁽²²⁾ señalaron una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de 100% que coincide con los trabajos de la maternidad Concepción Palacios de 2003 publicados por Bufalino et al ⁽²¹⁾ muy diferente de nuestro estudio que reporta una sensibilidad, especificidad y valor predictivo de 95%.

Takanobu et al ⁽¹⁹⁾ en 1997 y Li y Chang ⁽⁹⁾ en 2000, evaluaron una población cuya edad materna y paridad promedio es similar a la incluida en este estudio a predominio de una población adolescente.

Con respecto a la interrogante de cual de la dos pruebas es más específica para el diagnóstico de RPM, se evidencia, por los resultados obtenidos, representados en la curva ROC, donde el punto de corte nos permitía discriminar cuales de las pacientes presentaban RPM y cuáles no, los resultados de valores de creatinina cumplieron con el punto de corte establecido en nuestra hipótesis planteada, y fue similar a todos los estudios reportados anteriormente, haciéndola una prueba útil como diagnóstico de RPM, muy diferente a la

β HCG cuyos resultados no cumplieron con los expuestos en la hipótesis muy lejos de lo propuestos por Bufalino. Dicha disyuntiva se presenta en los estudios de Rodríguez y col, que realizan contraste de hipótesis media para obtener un nuevo punto de corte, dicha discrepancia puede estar relacionada a procesos que acompañan a la RPM. Por tal motivo no puede tomarse la β HCG como método diagnóstico confiable.

CONCLUSIONES

La rotura prematura de membranas constituye un serio problema obstétrico ya que responde a gran número de casos de morbimortalidad. Su diagnóstico preciso es difícil, sobre todo en esos casos dudosos.

Es por eso que para realizar un diagnóstico confirmatorio de RPM debe hacerse con la utilización de pruebas fáciles, rápidas, accesibles, y con resultados inmediatos que permitan tomar decisión adecuada. Es por ello que en la actualidad se ha incrementado el uso de métodos bioquímicos que han demostrado ser pruebas seguras.

En este estudio se demostró que concentraciones de creatinina en fluidos vaginales mayores de 0,1 mg/dl es un método seguro, confiable, económico y sencillo con un gran valor prueba diagnóstica y elevado índice de confianza.

En ausencia de contaminación sanguínea la determinación de BHCG en fluidos vaginales nos garantiza el diagnóstico en casos dudosos de rotura prematura de membrana, además que funciona como método diagnóstico complementario de dicha patología.

Concentraciones de β HCG en fluidos vaginales mayores de 206mUI/ml es un método económico y sencillo con un gran valor de prueba diagnóstica y elevado índice de confianza.

Asimismo, contribuirá a definir pautas dirigidas al diagnóstico de RPM con un elevado porcentaje de seguridad.

RECOMENDACIONES

Se recomienda incluir como pauta diagnóstica de RPM, ya que en otros lugares como en nuestra institución no se contaba como método diagnóstico de dicha patología, los cuales son de fácil acceso, y con resultado casi inmediato lo cual nos permite el manejo adecuado de la gestante y el feto, ya que representa también estudios no invasivos que poseen una representativa validez diagnóstica.

También recomendamos incentivar el adiestramiento tanto de especialistas como de médicos residentes que laboran en la institución sobre estos métodos diagnósticos para RPM, sobretodo en áreas conflictivas como la emergencia, y la capacitación del personal de laboratorio para que estas pruebas puedan procesarse en 24 horas, permitiendo tener acceso al resultado casi inmediatamente al tomar la muestra, siempre y cuando cuenten con todos estas proteínas, hormonas y sustancias que en las grandes instituciones se puede contar. Se recomienda que en estos estudios de creatinina y β -hCG cuando las muestras deben separarse de todos los contaminantes y especificar cuáles estén, expresando solo el valor absoluto de estas en líquido amniótico.

Recomendamos fijar un valor confiable para β HCG para uso como método diagnóstico de RPM, tomando en cuenta todos los posibles contaminantes, y factores que puedan alterar dicho valor, ya que es una prueba de alta especificidad y sensibilidad.

REFERENCIAS

1. Cerviño N. Ruptura prematura de membranas. En: Aller J, Pages G, editores, *Obstetricia Moderna*. 3ª edición. Caracas: McGraw Hill-Interamericana; 1999.p.297-305.
2. Domínguez R, Aurrecoechea JM. Rotura prematura de las membranas - Inducción del trabajo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1941; 1:91-98.
3. Agüero O. Rotura prematura de las membranas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1986; 46:19-22.
4. Cerviño N, Esponera G, Peña M. Ruptura prematura de membranas. *Rev Hosp* 1996; 2:23-30.
5. Uranga F, Uranga FH *obstetricia practica 5 edicion buenos Aires editorial Intermedica SAICI;* 1985.
6. Bonilla F Torres JV *Liquido Amniotico Origen, Investigacion y aplicaciones clinicas* Barcelona editorial cientifico 1975
7. Moore, K, *Embriologia Clinica* Octava edición, Elsevier Saunders, 2008, P:96- 109,
8. Guyton A. *Tratado de Fisiología Médica*. 8ª edición. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana S.A.; 1992. P: 361- 381.
9. Li HY, Chang TS. Vaginal fluid creatinine, human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein levels for detecting premature rupture of membranes. *Chin Med J* 2000; 63(9):686-690.
10. Miranda J, Puertas A, Mozas J. La rotura prematura de membranas como factor de riesgo de infección perinatal. *Toko-Ginecol Pract* 1997; 56:71-81.
11. Márquez P. El diagnóstico de la integridad o rotura de las membranas ovulares. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1945;5:236

12. Inaudy E. Diagnóstico de la rotura de las membranas por el test de la cristalización rítmica. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1968; 28:99-127.
13. Castellanos R, López C. Método citológico para el diagnóstico de la ruptura de las membranas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1966; 26:495-503.
14. Ernest JM. Consecuencias neonatales de la rotura prematura de membranas pretérmino. *Clin Obstet Ginecol* 1999; 3:783-786.
15. Lombardia J, López M, Vilar-Checa E. Revisión sobre el tratamiento de la RPM pretérmino entre las 26 y 36 semanas de gestación. *Toko-Ginecol Pract* 1994; 53:350-362.
16. Agüero O, Aure M. La histeroscopia en el diagnóstico de rotura prematura de las membranas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1969; 29:471-479.
17. Agüero O. Fisura de las membranas ovulares. Pérdida de líquido pre-parto. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1996; 56(4):193-198.
18. Torterelli, T *acta medica* 26, 2005, P: 680-689.
19. Takanobu, A, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997; 89:261-264.
20. Huber JF, Bischof P, Extermann P, Beguim F, Herrmann WL. Are vaginal fluid concentrations of prolactin, alpha-fetoprotein and human placental lactogen useful for diagnosing ruptured membranes? *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90:1183-1185.
21. Bufalino G, Aponte A, Carrillo H, Bello F, Fabrega R, Adrián C. β -hCG en fluidos vaginales como marcador bioquímico de rotura prematura de membranas. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2003; 63(4):181-182.

22. Gurbuz A, Kabaca C, Vaginal Fluid creatinine in premature ruptura of membranes. Int J Gynaecol Obstet. 2004; 85 (3): 270- 271.
23. Carrillo, G; Lucena, C; Brito, M; Lara, A; Vásquez, A. Rotura Prematura de Membranas; creatinina en fluido vaginal como marcador diagnóstico. Rev. Obst. Ginocol. Venezuela 2006; 66(3); 145- 149.
24. Rivero Y., Concentración de creatinina en fluido vaginal como método diagnóstico de ruptura Prematura de membranas. Hospital Central Universitario “Dr. Antonio Pineda”. Trabajo de Grado de la Universidad Centrooccidental Lisandro Alvarado, Barquisimeto; edo.Lara Venezuela 2009.
25. Zilghelboim, I y Guariglia D, 2005, Clinica Obstetrica. Segunda edición. P: 122-125
26. Kafeli, H vaginal Fluid creatinina in Rupture of Membrane. Int J gynaecol Obstet; 2006, 85: 271.
27. Cooper Al, Qualitive Chorionic gonatropin Testing of cervico Vaginal washing for the dectection of preterm premature of membranes American journal of Obstetrics and Gynecology 2004, P: 593-597J
28. Rodríguez, L; Visconti, J; Concentración de creatinina y B hCG en el fluido vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas Hospital Miguel Pérez Carreño. Trabajo Especial de Grado de La Universidad Central de Venezuela, 2008.
29. Cunningham F, MacDonald P, Gant N, Leveno K, Gilstrap L, Hankins G, Clark S. Williams Obstetricia. 21ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2002. P: 502-503
30. Cabero L. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción España Editorial médica Panamericana; Tomo I, 2006. P: 598- 602.

31. Schwacz R, Obstetricia Buenos Aires Editorial Ateneo, Sexta Edición, 2003, p 28- 30.
32. Fernández de Canache, Rotura Prematura de Membranas- guía diagnostica (mimeografiado por el departamento de obstétrica y ginecología del Hospital Central Universitario Antonio María Pineda, Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela, 2006.
33. De Long DM, Clarke-Pearson DL (1988): Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristics curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 44, 837-845.
34. Gaucherand P, Guibaud S, Awada A, Rudigoz RC. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: Fetal Fibronectin, alpha-fetoprotein, diamino-oxydse. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 118- 121.
35. Bernestein P, Stern R, Lin N, Furgiuele J, Karmen A, Comerford- Freda M, et al. β - human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Am J Gynecol* 1998; 179 (4): 870-873.

ANEXOS

I.- CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONCENTRACION DE CREATININA Y B HCG EN EL FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS.

Dra. Balbina Duran, Dra. Elba Jiménez Residentes del postgrado de Obstetricia y Ginecología del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani.

Propósito del estudio: conocer la utilidad de la determinación de la concentración de creatinina y B hCG en el fluido vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membrana ovulares. Comparar la utilidad de, ambos métodos para el diagnóstico de tal patología.

Procedimiento: se procura a colocar un espéculo estéril en el canal vaginal, posterior se instilará 4 cc de solución 0,9% en el fondo de saco posterior con una jeringa descartable de 20cc. Posteriormente de recolectará nuevamente la muestra, se colocara en un tubo de ensayo sin ningún aditivo y se enviara al laboratorio para su procedimiento.

Beneficios: diagnóstico precoz de RPM, lo que nos ayudara a establecer una conducta terapéutica adecuada

Riesgos: es una prueba inocua, que no representa ningún tipo de riesgo para la paciente o el producto de la gestación.

El estudio es confidencial, no se utilizara sus datos para otra razón que nos sea la del fundamento de esta investigación y está en derecho a no participar o retirarse en cualquier momento de la investigación sin perjuicios en su contra. Así como tiene derecho a hacer todas la preguntas que considera necesarias antes de participar.

CONSETIMIENTO INFORMADO:

Yo _____, sexo ___ Edad ___ CI _____ luego que me hubieran explicado con toda claridad el propósito, el procedimiento, los beneficios, riesgos, ventajas, complicaciones, distintas opciones terapéuticas y habiendo yo formulado todas las preguntas concernientes a mis dudas, y contestadas ellas satisfactoriamente, ACEPTO VOLUNTARIAMENTE a participar en el trabajo de investigación aquí mencionado CONCENTRACION DE CREATININA Y B HCG EN EL FLUIDO VAGIANAL PARA EL DIAGNOSTICO DE ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS. Dra. Balbina Duran, Dra. Elba Jiménez Residentes del postgrado de Obstetricia y Ginecología del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani.

Paciente _____ Testigo _____ Investigador _____

Firma _____ Firma _____ Firma _____

CI _____ CI _____ CI _____

II.-FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

N _____ Historia: _____
Fecha y hora de ingreso _____
Nombres y Apellidos: _____
Edad _____ Estado civil: _____
Dirección: _____
Teléfono: _____
FUR: ___/___/___ EG x FUR: _____ semanas + _____ días EG x ECO: _____
Motivo de consulta: _____
Antecedentes obstétricos: _____ G _____ P _____ A _____ C _____ EE _____
Control prenatal: N de consultas _____
Infección urinaria: Alta: _____ baja: _____ si _____ no _____ trimestres: _____
Tratamiento: _____ urocultivó control: si _____ no: _____
Leucorrea: si _____ no _____ trimestre: _____ tratamiento: _____
Otra complicación: _____

Toma de muestra de fluido cervicovaginal

Fecha
EG
Creatinina
B hCG

Tabla 1.
Relación del RPM y creatinina en flujo vaginal.

RPM	n	Media	DE	IC - 95%	
				Lim Inf	Lim Sup
Si	50	1,30	0,71	1,11	1,50
No	50	0,16	0,52	0,01	0,31

Z = 7,573 (p = 0,000)

IC-95%: intervalo de confianza de la media al 95%

Lim Inf: límite inferior del intervalo de confianza.

Lim Sup: límite superior del intervalo de confianza.

Tabla 2.
Relación del RPM y β -hCG en flujo vaginal.

RPM	N	Media	DE	IC - 95%	
				Lim Inf	Lim Sup
Si	50	814,23	81,49	650,45	977,80
No	50	58,23	23,88	10,21	106,24

Z = 7,940 (p = 0,000)

IC-95%: intervalo de confianza de la media al 95%

Lim Inf: límite inferior del intervalo de confianza.

Lim Sup: límite superior del intervalo de confianza.

Tabla 3.
Valores diagnóstico de la creatinina en flujo vaginal en pacientes con RPM.

Parámetros	Valor	IC - 95%	
		Lim Inf	Lim Sup
Sensibilidad	96,1	89,8	100,0
Especificidad	83,7	72,3	95,0
VPP	86,0	76,1	95,9
VPN	95,4	87,9	100,0

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo.

IC-95%: intervalo de confianza al 95%

Lim Inf: límite inferior del intervalo de confianza.

Lim Inf: límite superior del intervalo de confianza.

Tabla 4.
Valores diagnóstico de la β -hCG en flujo vaginal en pacientes con RPM.

Parámetros	Valor	IC - 95%	
		Lim Inf	Lim Sup
Sensibilidad	92,2	83,8	100,0
Especificidad	93,9	86,1	100,0
VPP	94,0	86,4	100,0
VPN	92,0	83,5	100,0

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo.

IC-95%: intervalo de confianza al 95%

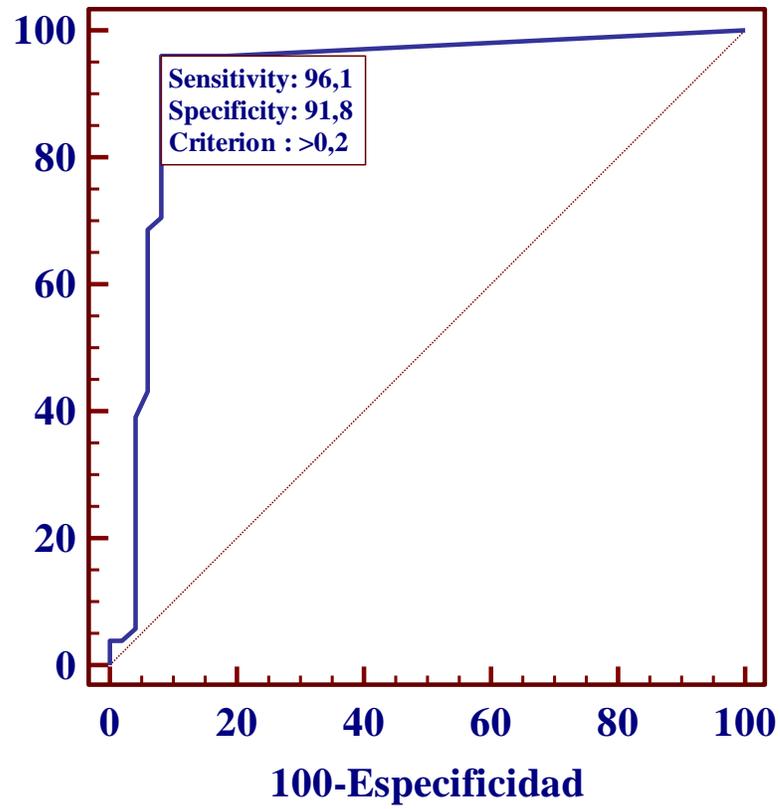
Lim Inf: límite inferior del intervalo de confianza.

Lim Inf: límite superior del intervalo de confianza.

Tabla 5.
Estadísticas descriptivas de la edad materna y edad gestacional de las pacientes del estudio.

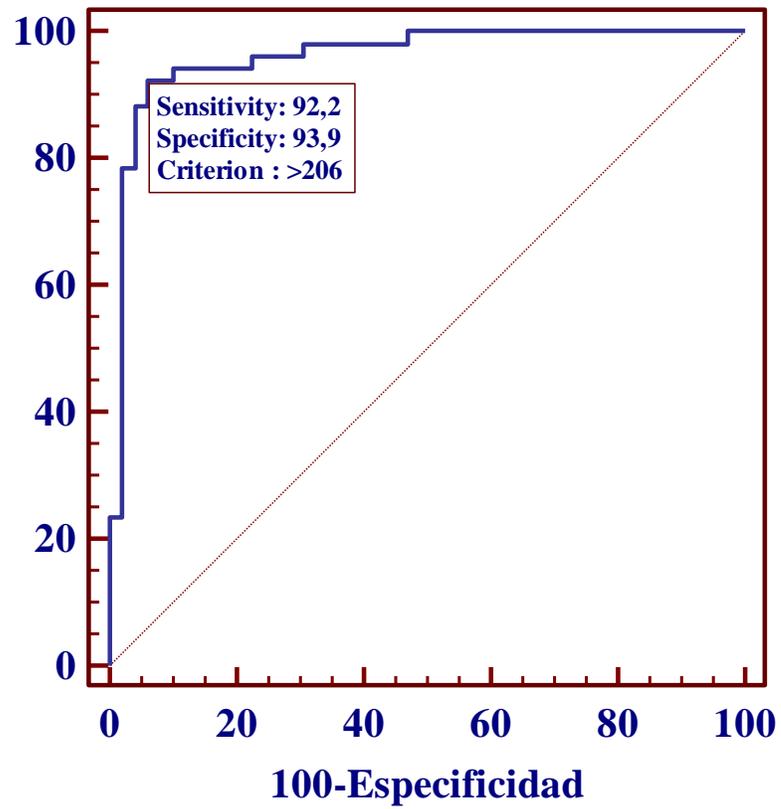
Variables	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	14	42	23,7	6,3
Edad gestacional	22	42	37,4	3,5

Gráfico 1.
Curva ROC de la creatinina en flujo vaginal en pacientes con RPM.



AUC = 0,923 (p = 0,001) Punto de corte > 0,2

Gráfico 2
Curva ROC de la β -hCG del flujo vaginal en pacientes con RPM.



AUC = 0,961 (p = 0,001)
Punto de corte > 206

Gráfico 3.
Valores medio de la creatinina en flujo vaginal en pacientes con RPM.

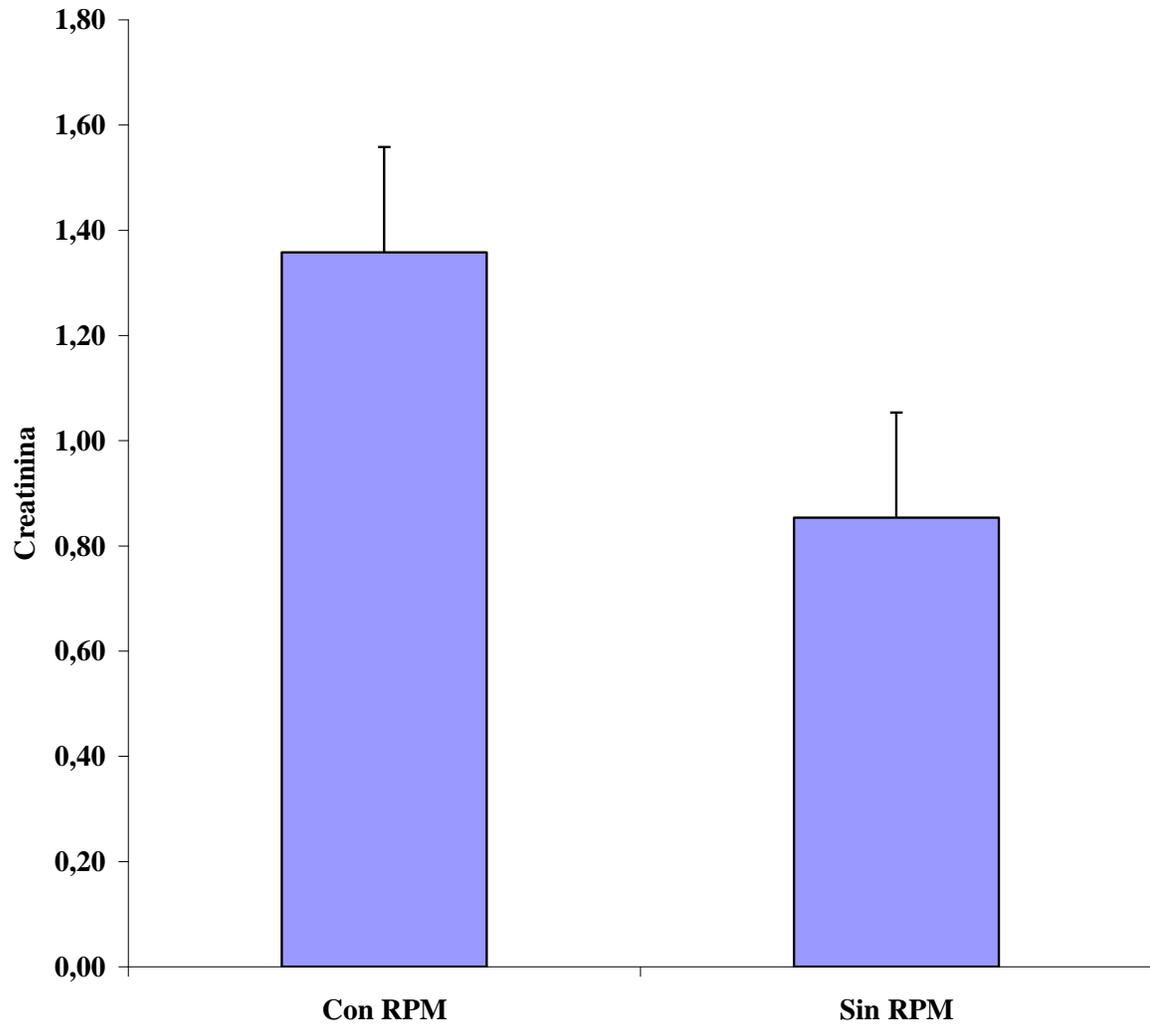


Gráfico 4.
Valores medio de la β -hCG en flujo vaginal en pacientes con RPM.

