



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3  
(UMAE HGO No. 3 CMNR)**



**NIVELES DE CREATININA EN LAVADO CERVICOVAGINAL  
EN EMBARAZO CON RUPTURA PREMATURA DE  
MEMBRANAS**

**REGISTRO: 2009-3504-27**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD DE  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

**DR. ERIC GUZMAN SANCHEZ**

**ASESOR**

**DRA. SARA MORALES HERNANDEZ**

**COLABORADORES**

**DRA. PERLA CRUZ AGUILAR**

**DR. EDGARDO PUELLO TAMARA**

**DRA. POLITA DEL ROCIO CRUZ CRUZ**

**DRA. GUADALUPE CARRILLO MONTES**

**QBP. CAROLINA POBLANO SUASTEGUI**



**MEXICO, DF.**

**JUNIO 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**FIRMAS DE AUTORIZACION**

---

**Dra. Sara Morales Hernández**  
**Asesor**

---

**Dra. María Guadalupe Veloz Martínez**  
**Jefe de la división de investigación en salud**  
**UMAE HGO No 3 CMN “La Raza” IMSS**

---

**Dr. Mario Manuel Matute González**  
**Jefe de la división de enseñanza e investigación en salud**  
**UMAE HGO No 3 CMN “La Raza” IMSS**

---

**Dra. Juan Carlos Hinojosa Cruz**  
**Jefe de la división de enseñanza e investigación en salud**  
**UMAE HGO No 3 CMN “La Raza” IMSS**

---

**Dr. Oscar Arturo Martínez Rodríguez**  
**Director general**  
**UMAE HGO No 3 CMN “La Raza” IMSS**

## **A MIS PADRES**

Mami, no me equivoco si digo que eres la mejor mamá del mundo, gracias por todo tu esfuerzo, tu apoyo y por la confianza que depositaste en mí. Gracias porque siempre, aunque lejos, has estado a mi lado. Te quiero mucho.

Papá, este logro lo quiero compartir contigo, gracias por ser mi papa, mi amigo, mi confidente y por creer en mí. Quiero que sepas que te quiero mucho, mucho, pero mucho.

## **A MI HIJA**

Camila, aunque todavía no sabe leer un día vas a prender y por eso también te dedico esta tesis, gracias por decirme papá. Te amo preciosa.

## **A TI ELIZABETH**

Para mi compañera incondicional, Elizabeth, madre de mi hija, gracias por ayudarme en todo y estar siempre a mi lado, te quiero mucho.

## **A DIOS**

Al más especial de todos, a ti señor porque guiarme por el buen camino iluminarme, por todo el amor con el que me rodeas y porque me tienes en tus manos. Esta tesis es para ti.

## **A LA DRA. SARA MORALES HERNANDEZ**

Porque sin interés alguno comparte sus conocimientos. Gracias por la paciencia y el tiempo dedicado a la realización de esta tesis, por su entusiasmo demostrado con cada avance de la tesis. Muchas gracias por todo.

## INDICE

CAPITULO	PÁGINAS
1. Resumen _____	5
2. Introducción _____	6
3. Planteamiento del problema _____	12
4. Justificación _____	13
5. Pregunta de Investigación _____	14
6. Objetivos _____	15
7. Hipótesis _____	16
8. Material y Métodos _____	17
9. Metodología y descripción del estudio _____	18
10. Diseño de estudio _____	19
11. Criterios de selección _____	20
12. Tamaño de la muestra _____	22
13. Variables y Escalas de Medición _____	23
14. Análisis estadístico _____	24
15. Aspectos éticos _____	25
16. Resultados _____	26
17. Discusión _____	29
18. Conclusiones _____	31
19. Expectativas _____	32
20. Anexos _____	33
21. Bibliografía _____	37

## RESUMEN

**MARCO TEORICO:** La Ruptura Prematura de Membranas (RPM), es una patología de gran importancia clínica y epidemiológica, debido a la alta frecuencia de complicaciones materno-fetales asociadas como: infección, prematuridad, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, hemorragia interventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, ductus arterioso permeable y retinopatía por prematurez.

**OBJETIVO:** Determinar los niveles de creatinina Cervico-vaginal en las pacientes con ruptura prematura de membranas.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó el estudio en el HGO3 CMNR, su diseño de estudio fue transversal, prospectivo, con dos grupos de mujeres embarazadas, el primer grupo con ruptura de membrana, el segundo sin ruptura de membrana de 28 a 34 semanas de gestación para ambos grupos. Una vez que la paciente aceptó participar en el estudio se realizó la obtención de la información clínica de las variables a estudiar y en forma conjunta lavado Cervico-vaginal, las muestras se guardaron a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta que se realizaron las determinaciones de creatinina. Se registraron los datos en formatos especiales para su análisis. El estudio se llevo a cabo en el periodo que comprende el 1 de abril del 2009 al 1 de mayo del 2010.

### RESULTADO:

Se realizó el estudio a partir de abril del 2009 hasta abril del 2010, participaron 148 pacientes, 75 pacientes con diagnóstico clínico de ruptura de membranas, 73 pacientes sin datos clínicos de ruptura de membrana, donde la edad mínima en semanas de gestación fue de 28 semanas y la máxima de 34 semanas para ambos grupos, una media de 32 semanas, a todas las pacientes se les realizó lavado cervicovaginal con solución fisiológica y se determinó creatinina con el método mencionado, los resultados obtenidos de estas determinaciones fueron para las pacientes con ruptura de membranas niveles de creatinina de el mínimo 0.2 mg/dl y el máximo de 3 mg/dl, con una media de  $0.7 \pm 0.5$  mg /dl, en pacientes sin ruptura de membrana a 15 pacientes se encontró creatinina de 0.1 mg/dl, el resto fue negativo, se obtuvo un resultado con una  $p < 0.001$  significativa, nos indica que un resultado de creatinina mayor de 0.2 mg/dl tiene un 98% de probabilidades de corroborar el diagnóstico de ruptura de membranas, un resultado  $< 0.2$  mg de creatinina tienen una probabilidad del 98% de descartar la ruptura de membranas. Se realizó con la prueba estadística de Chi cuadrada ( $X^2$ ).

**CONCLUSIÓN:** Se recomienda incluir el método dentro de las pautas para el diagnóstico de ruptura prematura de membrana en todas las pacientes que lleguen a este hospital. Se observó que es un método de diagnóstico fácil de realizar, el resultado se reporta el mismo día, en poco tiempo, de bajo costo y no invasivo.

## **ANTECEDENTES**

La Ruptura Prematura de Membranas (RPM), es una patología de gran importancia clínica y epidemiológica, debido a la alta frecuencia de complicaciones materno-fetales asociadas como: infección, prematuridad, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, hemorragia interventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, ductus arterioso permeable y retinopatía por prematuridad.

Su manejo es controvertido, principalmente cuando ocurre antes de la semana 37 de gestación (Ruptura prematura de membranas pre término - RPMP), (1-3) y la decisión de terminar el embarazo inmediatamente, manejo activo, o en forma diferida, manejo conservador, es el resultado de sopesar los riesgos asociados a la prematuridad contra el riesgo séptico que aumenta con el tiempo de evolución de la ruptura. (4-6).

La ruptura prematura de membranas (RPM) y el trabajo de parto espontáneo pretérmino (TPP) ocupan el 80% de las causas de partos prematuros, el otro 20% de las causas obedecen a partos prematuros por razones maternas o fetales.

El trabajo de parto pretérmino es multifactorial (1,2): las prostaglandinas tienen una función importante en el mecanismo del trabajo de parto. La ciclooxigenasa, está constituida como dos isoenzimas, la tipo 1 y la tipo 2, la cual participa en el trabajo de parto. La ciclooxigenasa-2 es sobre regulada en procesos inflamatorios (3,4).

Se piensa que la ruptura de las membranas fetales resulta de un cambio en la matriz extracelular causada por acción de metaloproteinazas de la matriz

(MMPs). Se ha reportado que la MMP-1 esta aumentada en el líquido amniótico en la RPM asociada o no a infección (5).

El diagnóstico de RPM es fundamental y no siempre es sencillo; no existe método diagnostico como estándar de oro para el diagnostico de RPM, se han empleado múltiples estudios para establecer el diagnostico sin embargo ninguno eficaz en su totalidad, porque tienen baja sensibilidad o baja especificidad o son invasivos... (1).

El diagnostico frecuentemente es sencillo cuando la ruptura es obvia pero en otras es más complicada y en ocasiones imposible; el diagnóstico entonces depende de exámenes complementarios (2)

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 (2). 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 (3).

La confirmación más sencilla se obtiene al visualizar la salida de abundante líquido amniótico al examen con espéculo, lo cual es un método inocuo y a menudo fiel (1). Una cantidad menor de líquido puede ser orina, moco cervical, hidrorrea decidual o líquido amniótico y para discernir de cuál se trata, se dispone de diversas técnicas (4), entre las que se describen: la cristalización de líquido amniótico en hojas de helecho, el análisis de pH vaginal, la identificación de células naranja a la tinción con sulfato de azul de nilo (5), la



coloración de las células fetales mediante cloruro de pinacyanol (6) y el test de cristalización rítmica (7). Cuando se utilizan combinados los antecedentes, la prueba de nitrazina y la cristalización en hojas de helecho, se establece un diagnóstico correcto en el 90 % de los casos (5). Al valorar ecosonográficamente el líquido amniótico se observa oligohidramnios, que aunque es inespecífico apoya el antecedente de RPM (8). La única manera directa de distinguir una rotura o fisura de membranas, es mediante la endoscopia cérvico-uterina (9).

El uso de marcadores bioquímicos parece representar un método alternativo razonable para el diagnóstico de RPM., la determinación de la concentración de creatinina, es una opción útil , en vista del bajo costo y corto tiempo para su determinación y es extremadamente útil como marcador en casos dudosos de RPM (12). Se han evaluado la prolactina, alfa fetoproteína (AFP), la fracción B de la gonadotropina coriónica humana, creatinina y fibronectina fetal como efectivos marcadores en el líquido cervicovaginal para el diagnóstico de la ruptura prematura de membranas.

Estas proteínas están presentes en el líquido vaginal y líquido amniótico y han sido reportados como potentes marcadores para el diagnóstico temprano de RPM.

Las concentraciones vaginales medias de estos marcadores fueron significativamente más altas en pacientes con ruptura prematura de membranas.

Existen estudios que demuestran que las concentraciones de creatinina en líquido vaginal se encuentran incrementadas en la ruptura de membranas. La participación del riñón fetal en el metabolismo del líquido amniótico es muy importante al incrementar progresivamente las concentraciones de urea, creatinina y ácido úrico y disminuir la osmolaridad y existe una estrecha relación entre el valor de la creatinina en el líquido amniótico y la madurez pulmonar fetal.

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., y se ha reportado la detección de concentración media de creatinina en pacientes con RPM en valores que oscilan de  $0.72 \pm 0.49$  mg/dl con extremos de 0.10 y 1.80 (9)

El uso de marcadores bioquímicos parece representar un método alternativo razonable para el diagnóstico de RPM., la determinación de la concentración de creatinina, es una opción útil, en vista del bajo costo y corto tiempo para su determinación y es extremadamente útil como marcador en casos dudosos de RPM (12). En estudios previos se calculó la eficacia de la determinación de creatinina en fluido vaginal y se encontró lo siguiente: sensibilidad del 100%, especificidad del 100% valor de predicción positivo 100% y valor de predicción negativo del 100%. (11)

La creatinina es el producto final del metabolismo de la creatinina, que ocurre principalmente en el músculo esquelético (14). 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 creatinina y mientras más volumen muscular tenga, mayor será su concentración. La participación del riñón fetal en el metabolismo del líquido amniótico 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) (10-12).

El análisis de la creatinina y la urea en el líquido amniótico permite una evaluación de maduración y la funcionalidad renal durante el embarazo. Se ha informado de que las mujeres embarazadas en segundo trimestre gestacional el grupo tiene una concentración media de creatinina de 0,6 mg / dl en el líquido amniótico, similar a que se encuentra en suero materno (11). La Concentración de creatinina en el líquido amniótico se aumenta gradualmente entre 20 y 32 semanas de gestación y más rápidamente después, cuando fueron de dos a cuatro veces superior a la suero materno (11).

A partir de la 16 semanas la orina fetal se convierte en el primer componente de líquido amniótico, por lo que pudiera encontrarse creatinina en fluido vaginal en presencia de RPM luego del cuarto mes de embarazo.

En conclusión el análisis para creatinina es más barato y rápido que los otros métodos y tiene una sensibilidad y especificidad más elevadas para establecer un diagnóstico más preciso. Es posible candidato para convertirse en un estándar de oro como método diagnóstico para RPM. (12)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de marcadores bioquímicos parece representar un método alternativo razonable para el diagnóstico de RPM., la determinación de la concentración de creatinina, es una opción útil , en vista del bajo costo y corto tiempo para su determinación y es extremadamente útil como marcador en casos dudosos de RPM (12)

Existen estudios que demuestran que las concentraciones de creatinina en líquido vaginal se encuentran incrementadas en la ruptura de membranas. 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. Y en pacientes con RPM en niveles de  $0.72 \pm 0.49$ mg/dl con extremos en 0.10 y 1.80 (9), por lo que nos preguntamos

¿Cuáles son los niveles de creatinina cervicovaginal en pacientes con ruptura prematura de membranas?

## JUSTIFICACION

El parto pretérmino secundario a la ruptura prematura de membranas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3 del Centro Médico Nacional la Raza se presenta en el 13.3% de los casos. Actualmente no existe un método diagnóstico que sea el estándar de oro; se han empleado múltiples marcadores, entre ellos la creatinina cervicovaginal que se plantea como una opción útil en su diagnóstico, por ser más barata y rápida que los otros métodos diagnósticos y porque tiene una sensibilidad y especificidad más elevadas. (12)

De aquí surge la inquietud en saber cuáles son los niveles de creatinina cervicovaginal en las pacientes con ruptura prematura de membranas en la U.M.A.E Hospital de Ginecología y Obstetricia núm. 3 del CMN La Raza y si los niveles de creatinina cervicovaginal reportados en la literatura son semejantes en nuestra población.

Conocer los niveles de creatinina cervicovaginal y su relación con la ruptura prematura de membranas, nos permitirá establecer el diagnóstico oportuno, mejorara la oportunidad de un tratamiento para el binomio.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son los niveles de creatinina cervicovaginal en pacientes con ruptura prematura de membranas?

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar los niveles de creatinina Cervico-vaginal en las pacientes con ruptura prematura de membranas.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Determinación del nivel de corte de la creatinina cervicovaginal en pacientes con ruptura prematura de membranas.
- Determinar los niveles de creatinina cervicovaginal en pacientes sin ruptura prematura de membranas.
- Determinación del nivel de corte de la creatinina cervicovaginal en pacientes sin ruptura prematura de membranas.
- Conocer la utilidad de la determinación de creatinina cervicovaginal para el diagnóstico de RPM.



## **HIPOTESIS**

- Los niveles de creatinina cervicovaginal se encuentran elevados en embarazadas con ruptura prematura de membranas.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se llevo a cabo un estudio comprendido en el periodo del primero de abril del 2009 al 1 de mayo del 2010 en el servicio de perinatología (segundo oriente y segundo poniente) de la UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia no. 3 del Centro Médico Nacional la Raza

El estudio se realizó en dos grupos:

Grupo A con pacientes con RPM corroborada y grupo B con pacientes sin RPM (que se utilizó como grupo control para comparar los niveles de creatinina encontrados)

## **METODOLOGIA Y DESCRIPCION DEL ESTUDIO**

- Una vez que la paciente aceptó participar en el estudio se realizó la obtención de la información clínica de las variables a estudiar.
- Se colocó a la paciente en posición ginecológica en mesa de exploración, se colocó espejo vaginal se localizó cérvix, se observó fondo de saco de Douglas para posterior se irrigó el ectocervix con 3 ml de solución salina isotónica estéril con un catéter se dejó 3 minutos la solución posterior se aspiró el líquido del fondo de saco. - Las muestras se llevaron al laboratorio y se realizaron las determinaciones de creatinina cervicovaginal.

Proceso de obtención de la creatinina: la muestra no estuvo más de dos horas en el medio ambiente. Se lleva a cabo el centrifugado de la muestra a 3500 rpm durante 15 minutos, se tomó el sobrenadante de la muestra, posterior se introdujo al equipo durante 5 minutos con una fotometría de 340 a 850 nm, con los reactivos NaOH y ácido pícrico, después de obtenido el resultado, se registraron los datos en formatos especiales para su análisis.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un estudio:

- Prospectivo
- Comparativo
- Observacional
- Transversal

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **GRUPO A.**

#### Criterios de inclusión de pacientes

- a) Mujeres embarazadas con diagnóstico de RPM
- b) Pacientes con historia positiva a pérdida de líquido por vía transvaginal.
- c) Pacientes con cristalografía positiva
- d) Pacientes con Tarnier franco positivo
- e) Pacientes con USG normal o alterado
- f) Paciente con edad gestacional entre la 26 a la 34 semanas

#### Criterios de no inclusión de pacientes

- a) Pacientes con enfermedad sistémica crónica como Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, glomerulonefritis (cualquier etiología), epilepsia, diabetes, hipertensión arterial sistémica crónica así como padecimientos hematológicos como: púrpura trombocitopenia idiopática, púrpura trombocitopenia trombótica.
- b) Pacientes con malformación fetal reportada por ultrasonido.
- c) Pacientes con tratamiento local para cervicovaginitis.

### **GRUPO B: CONTROL**

#### Criterios de inclusión para los controles

- a) Mujeres embarazadas sin diagnóstico de RPM
- b) Mujeres que acepten participar en el estudio y firmen hoja de consentimiento informado.
- c) Paciente con edad gestacional entre la semana 26 y 34.

- d) Paciente con historia negativa para pérdidas transvaginal.

Criterios de no inclusión de pacientes

- a) Pacientes no derechohabientes del IMSS
- b) Pacientes con enfermedad sistémica crónica como Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, glomerulonefritis (cualquier etiología), epilepsia, diabetes, hipertensión arterial sistémica crónica así como padecimientos hematológicos como: púrpura trombocitopenia idiopática, púrpura trombocitopenia trombótica.
- c) Pacientes con malformación fetal reportada por ultrasonido.
- d) Pacientes con tratamiento local para cervicovaginitis.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Tamaño de muestra: fueron consideradas las frecuencias para RPM en la UMAE del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3

Para determinar niveles desde 0.2mg/dl se requiere de un total de 75 pacientes por grupo. Determinado con Chi cuadrada (X<sup>2</sup>).

## **VARIABLES**

**Variables Independientes:** Ruptura prematura de membranas.

**Variables Dependientes:** Nivel de creatinina en Líquido Cervico - vaginal.

### **DEFINICION DE LAS VARIABLES:**

**Definición conceptual:** Es la pérdida de la integridad de las membranas corioamnióticas antes del inicio del trabajo de parto.

**Definición operacional:** Pérdida de la integridad de las membranas corioamnióticas antes del inicio del trabajo de parto, diagnosticada mediante clínica (tarnier, valsalva) o paraclínicos (cristalografía, USG) medida como presente o ausente.

**Tipo de variable:** cualitativa

**Escala de medición:** nominal (dicotómica) positiva o negativa

### **2. Niveles de creatinina de líquido cervicovaginal:**

**Definición conceptual:** Cantidad de creatinina encontrada en estudio posterior al lavado cervicovaginal.

**Definición operacional:** Determinación de creatinina en líquido cervical positiva igual o mayor de  $0.72 \pm 0.49$ mg/dl

**Tipo de variable:** cuantitativa

**Escala de medición:** continúa.



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Estadística descriptiva:

- Medidas de tendencia central ( media y mediana)
- Medidas de dispersión ( desviación estándar y rango )

Estadística inferencial

- Prueba de “ Chi cuadrada”

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Los principios éticos que se seguirán son los establecidos para la investigación médica en seres humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial ( ) así como de acuerdo a la Normatividad del IMSS ( ), en los cuales se establecen los principios básicos para toda investigación médica

Los pacientes participantes firmarán hoja de consentimiento y se les explicará las características y objetivos del estudio, así como los procedimientos implicados en el mismo. La información obtenida de los pacientes durante el estudio será mantenida confidencialmente por los investigadores participantes (ANEXO 1)

## RESULTADO

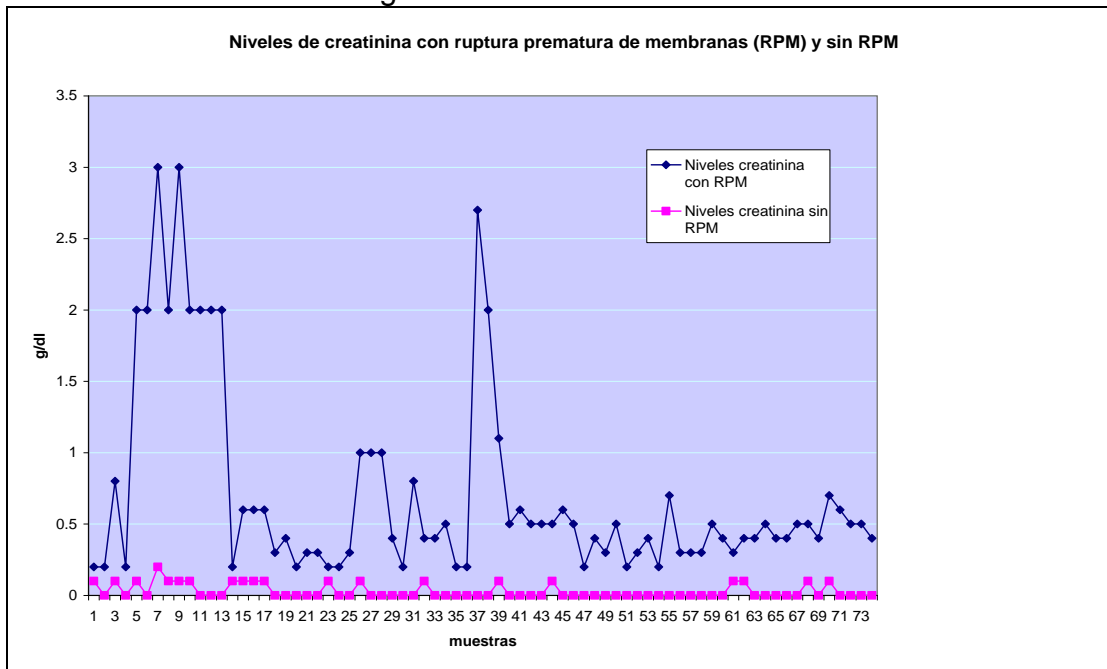
Se realizó el estudio a partir de abril del 2009 hasta abril del 2010, participaron 148 pacientes , 75 pacientes con diagnóstico clínico de ruptura de membranas, 73 pacientes sin datos clínicos de ruptura de membrana, donde la edad mínima en semanas de gestación fue de 28 semanas y la máxima de 34 semanas para ambos grupos, una media de 32 semanas, así mismo se vio que la edad en años para el grupo de las pacientes con ruptura de membrana fue de 25 a 30 años con una media de 28 años, semejante al grupo de las pacientes sin ruptura de membranas ,a todas las pacientes se les realizo lavado cervicovaginal con solución fisiológica y se determino creatinina con el método mencionado, los resultados obtenidos de estas determinaciones fueron para las pacientes con ruptura de membranas niveles de creatinina de el mínimo 0.2 mg/dl y el máximo de 3 mg/dl, con una media de 0.7 +/- 0.5 mg /dl , en pacientes sin ruptura de membrana a 15 pacientes se encontró creatinina de 0.1 mg/dl, el resto fue negativo ( ver cuadro 1), se obtuvo un resultado con una  $p < 0.001$  significativa (ver cuadro 2), nos indica que un resultado de creatinina mayor de 0.2 mg/dl tiene un 98% de probabilidades de corroborar el diagnóstico de ruptura de membranas, un resultado  $<$  de 0.2 mg de creatinina tienen una probabilidad del 98% de descartar la ruptura de membranas. Se observó que en tres pacientes que presentaron niveles de creatinina por arriba de 2 mg/dl presentaron contaminación con sangre al momento de tomar la muestras, nos indica que al estar contaminado con sangre los niveles de creatinina tienden a aumentar. Se realizó con la prueba

estadística de Chi cuadrada (X2), por no haber una distribución normal de los resultados.

### Cuadro 1

Promedio de semanas de gestación sin RPM = 31.16 semanas

Promedio de semanas de gestación con RPM = 31.41 semanas

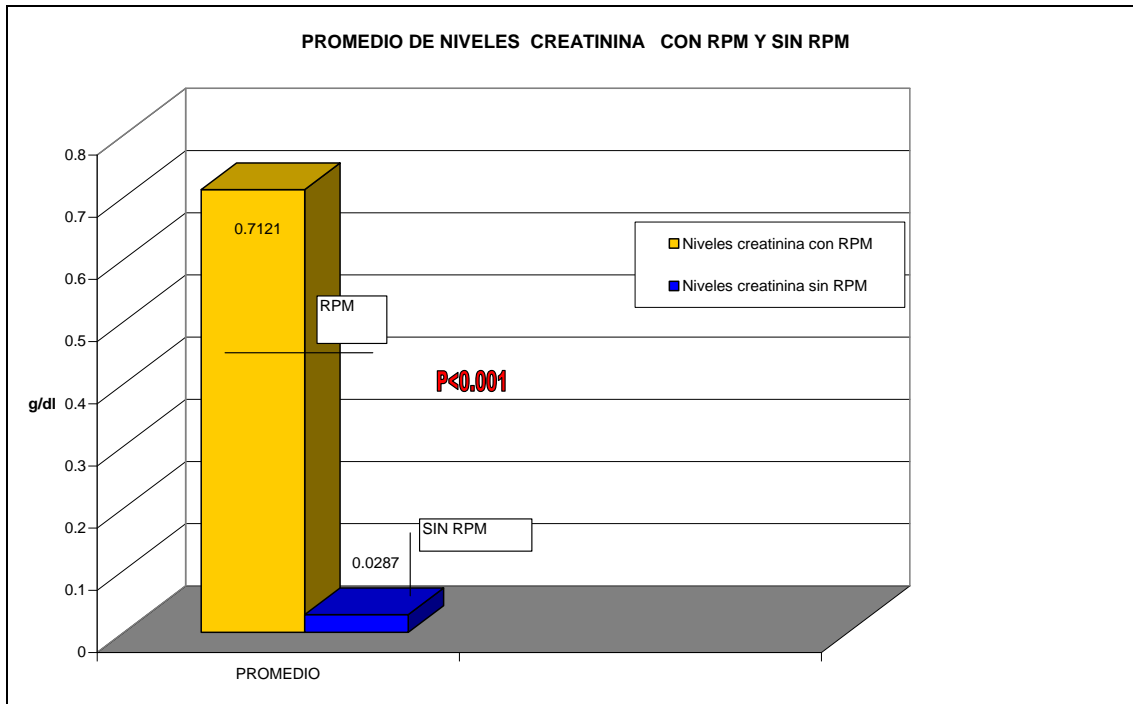


Cuadro (1) se observan los niveles de creatinina en pacientes con ruptura de membranas que valor mínimo fue de 0.2mg/dl, y el máximo de 3.0 mg/dl y en pacientes sin ruptura de membranas fue menor de 0.2 mg, solo fueron positivos en 15 pacientes. Se observó que en tres pacientes con ruptura de membrana se contaminaron con sangre por lo que se vio el incremento de niveles de creatinina.

Cuadro (2)

Promedio de creatinina con RPM = 0.7121

Promedio de creatinina sin RPM = 0.0287



Cuadro ( 2 ) se observa que el promedio del valor de creatinina en pacientes con ruptura de membrana(RPM) con una media de 0.7mg/dl, y en pacientes sin ruptura de membranas menor de 0.2mg/dl con una  $p < 0.001$  significativa.

## DISCUSIÓN

La ruptura prematura de membrana es un problema común en obstetricia, responsable de importantes complicaciones, como el parto pretérmino y la muerte perinatal. Existen varios métodos para diagnosticarla pero ninguno constituye el de elección. Recientemente se ha incrementado la atención sobre las pruebas bioquímicas como: prolactina,  $\beta$ hCG, á-fetoproteína, fibronectina fetal y creatinina, para el diagnóstico de RPM. A partir de la semana 16 la orina fetal se convierte en el primer componente del líquido amniótico por lo que pudiera encontrarse creatinina en los fluidos vaginales en presencia de RPM luego del 4<sup>a</sup> mes de embarazo. Dentro de la vagina la determinación de creatinina se ha utilizado en los estudios clínicos para diagnosticar RPM. Hy Li y Chang et al. [12] han encontrado la creatinina en líquido vaginal tiene una alta sensibilidad y especificidad con un menor costo y más fácil de medir que la hCG y AFP, y parece ser más precisa que la hCG. Nuestro estudio fue similar con los resultados. Recientemente Gurbuz et al. [13] Reportaron que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y eran 100% en la detección de RPM con la evaluación de concentración de creatinina en fluido vaginal con una corte con un valor de 0,12 mg / dl, la medición de creatinina es más barato y más rápido que otros métodos y tiene mayor sensibilidad y especificidad para establecer el diagnóstico exacto. Hasan et al. (9) encontró que la urea y creatinina en la determinación en fluido vaginal para el diagnóstico de la RPM es un método preciso, prueba simple y rápida. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y estaban todos 100% en la detección de

RPM en la evaluación de fluido vagina de urea y la concentración de creatinina con un corte-OV valor de 12 y 0,6 mg / dl, respectivamente, nuestros resultados fueron similares a este estudio. En nuestro estudio encontramos que la determinación de creatinina en líquido vaginal en pacientes con ruptura de membranas tiene una alta sensibilidad y especificidad. Con relación a las pacientes sin RPM, detectamos creatinina en fluidos vaginal (0.1mg/dl) en un mínimo de pacientes. Concentraciones bajas también fueron reportadas en pacientes sin ruptura de membranas por Gurbuz y col. (21) en un grupo de pacientes sin RPM con una media de 0,026 y extremos de 0,02 y 0,1. En las pacientes con RPM, por el contrario, las concentraciones son superiores a 0,1 mg/dl. Para nosotros las pacientes con ruptura de membranas valores (e de 0,2 y 3 mg/dl) con una media de 0.7mg/dl. Esta cifra es similar a la reportada por Gurbuz y col. (21) (0,7 mg/dl) pero ligeramente más baja a la que señalan Li y Chang (13) (0,95 mg/dl). Nuestros datos muestran que los niveles de creatinina en lavado o cervicovaginal un marcador muy útil en los casos confirmados de ruptura de membrana.

## **CONCLUSIÓN**

El valor de creatinina en lavado cervicovaginal mayor a 0,2 mg/dl, en pacientes mayores de 28 semanas de gestación , menores de 34 semanas , puede ser un marcador confiable como método diagnóstico de ruptura prematura de membrana. Se recomienda incluir el método dentro de las pautas para el diagnóstico de ruptura prematura de membrana en todas las pacientes que lleguen a este hospital. Se observó que es un método de diagnóstico fácil de realizar, el resultado se reporta el mismo día, en poco tiempo, de bajo costo y no invasivo.



## **EXPECTATIVAS**

Derivado de lo anterior se puede continuar la investigación a pacientes y ampliar el espectro e incluir pacientes sin ruptura prematura de membranas, con duda de ruptura de membrana y con ruptura prematura de membrana confirmada, para la determinación del punto de corte real en los casos críticos.

## ANEXOS

### ANEXO 1.

#### HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

El servicio de perinatología del Hospital de Ginecología y Obstetricia del CMN La Raza del IMSS realiza el estudio titulado:

#### NIVELES DE CREATININA CERVICOVAGINAL EN EMBARAZO CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

Es un estudio comparativo entre pacientes con ruptura de membranas y pacientes sin ruptura de membranas, cuyo objetivo es disminuir las complicaciones como son la infección en la madre y el feto, sobre todo en aquellas pacientes en quienes no es diagnosticada la ruptura en forma oportuna.

El presente estudio está pensado por la posibilidad de diagnosticar en forma oportuna esta situación y prevenir esta complicación.

Usted y/o su hijo, por medio de esta carta informativa, están invitados a formar parte de este estudio que tiene como finalidad determinar si existe una asociación entre los niveles de creatinina y la ruptura prematura de membranas el cual sería una herramienta excelente para el diagnóstico temprano y oportuno de pacientes con esta complicación.

La creatinina la produce el feto a partir de las 16 sdg, empieza su excreción, y que lo encontramos en paciente sin ruptura de membranas, teniendo en cuenta que se encuentra en cantidad de  $< 5$  mg, y en pacientes con ruptura de membranas lo encontramos de 1 a 1.8 mg, esto nos indica que método para el diagnóstico de la RPM.

Usted ha sido seleccionada para participar en el estudio el cual consiste en tomar una muestra Cervico-vaginal en la cual se realizará un lavado con 3 ml de solución fisiológica, lo cual no pondrá en riesgo su embarazo, ni le condicionará ninguna otra complicación.

Su aceptación en el estudio no implica la administración de medicamentos diferentes a los que usted recibe hasta la actualidad.

La decisión de participar implica que usted tenga un conocimiento completo de los riesgos y beneficios, los cuales se detallan en esta carta. Cualquier duda adicional puede ser aclarada por los investigadores responsables. Una vez que lea este escrito y aclare sus dudas, podrá decidir si desea participar en el estudio o no.

Procedimientos a realizarse:

Inicialmente se realizará una historia clínica completa, posteriormente se le indicará pasar a la sala de exploración, en donde se le colocará un espejo vaginal, y se realizará un lavado con 3 ml de solución salina, se tomará nuevamente el líquido de fondo de saco vaginal y se refrigerará la muestra obtenida para ser procesada posteriormente en el laboratorio.

Efectos indeseables y riesgos

Cuando la muestra es obtenida, usted podrá experimentar un leve dolor en el sitio de colocación del espejo vaginal. Estos riesgos se reducen al emplear personal especializado para la obtención de muestras. La obtención de la muestra cervicovaginal no es un proceso que ponga en riesgo la salud de usted o de su bebé.

El presente protocolo de investigación clínica ha sido aceptado por la comisión científica y de ética de este hospital. Sólo persigue fines académicos y de investigación y no de lucro. Los resultados que obtengamos, aumentarán nuestro conocimiento sobre la ruptura prematura de membranas, con el fin de mejorar las

posibilidades diagnósticas y terapéuticas, y que a futuro resulten en una mejor calidad en la atención médica hacia las pacientes embarazadas mexicanas.

Gracias por su Cooperación.

Texto Declaratorio.  
Consentimiento Informado

Yo \_\_\_\_\_  
(Nombre del participante o de su representante legal)

Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en este protocolo de investigación cuyo objetivo, procedimiento, beneficios y riesgos se especifican en la primera sección de este documento.

Es de mi conocimiento que los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta, que al momento de firmar el presente, no hubiese expresado o que surja durante el desarrollo de la investigación.

Se me ha informado que el participar en este estudio no aumentará los costos de la atención médica que se me deba brindar, y que toda información que se otorgue sobre mi (su) identidad y participación será confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Para los fines que se estime conveniente firmo la presente junto con el investigador que me informó y dos testigos, conservando una copia de:

- a) Consentimiento informado
- b) Información proporcionada para obtener mi autorización.

México D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_.

Participante \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Representante \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Investigador \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

ANEXO 2.

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**  
**HOSPITAL UMAE HOSPITAL DE GINECOLOGIA NO 3 CENTRO MEDICO**  
**NACIONAL LA RAZA**

<b>FICHA DE IDENTIFICACIÓN:</b>					
NOMBRE: _____					
EDAD: _____					
DOMICILIO DE LA PACIENTE: _____					
TELEFONO:					
LUGAR DE NACIMIENTO:					
<b>ANTECEDENTES GINECOBSTETRICOS:</b>					
NUMERO DE PAREJAS SEXUALES: _____				IVSA: _____	
RITMO: _____	MENARCA: _____		FPP: _____		
PARA*: _____					
FUM: _____		METODO ANTICONCEPTIVO (SI) (NO) CUAL: _____			
*GESTAS/TERMINO/PRETERMINO/ABORTOS/VIVOS					
CESAREAS PREVIAS: _____				ÓBITO: _____	
(SI) (NO)					
EDAD GESTACIONAL.: _____					
RUPTURA DE MEMBRANAS	SI	NO	NIVELES DE CRATININA CV:		
NOMBRE Y FIRMA DEL DR.					

### ANEXO 3

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Abril 2009	Mayo	Jun	Jul	Agos -Sep	Oct- Nov	Dic- Ene	Feb- Mar	Abril	May	Jun 2010
Diseño y Desarrollo Técnico	X										
Estandarización de Técnicas		X	X	X							
Recolección y Obtención muestras					X	X	X	X			
Procesamiento de Datos									X		
Análisis de Información									X	X	
Redacción del Informe Final											X
Elaboración del Artículo											X

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Buyukbayrak EE, Turan C, diagnostic power of the vaginal washing-fluid prolactin assay as an alternative method for the diagnosis of premature rupture of membranes. *J Matern Fetal neonatal Med.* 2004;15(2):120-5.
2. Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, Lye SJ. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. *Endocr Rev* 2000; 21: 514 – 550.
3. Slater D, Dennes W, Sawdy R, et al. Expression of cyclo-oxygenase types-1 and -2 in human fetal membranes throughout pregnancy. *J Mol Endocrinol* 1999; 22: 125-130.
4. Sawdy RJ, Slater DM, Dennes WJ, et al. The roles of the cyclo-oxygenases types one and two in prostaglandin synthesis in human fetal membranes at term. *Placenta* 2000; 21: 54-57.
5. Maymon E, Romero R, Pacora P, et al. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstetric Gynecology* 2000; 183: 914-920?
6. Goepfert AR, Goldenberg RL, Mercer B, et al. The preterm prediction study: quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1480-1483.
7. Lu GC, Goldenberg RL, Cliver SP, et al. Vaginal fetal fibronectin levels and spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 225-228.
8. Hassan SS, Romero R, Berry SM, et al. Patients with an ultrasonographic cervical length 5 or =15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1458-1467.
9. Carrillo García, Lucena, Brito, et al. Rotura Prematura de membranas: creatinina en fluido vaginal como marcador diagnostico, *Rev. Ostet Ginecol Venez*, sep. 2006; 66(3)
10. Goepfert AR, Goldenberg RL, Andrews WW, et al. The Preterm Prediction Study: association between cervical interleukin 6 concentration and spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184: 483-488.
11. Kafali H, Oksüzler C. Vaginal fluid urea and créatinine in diagnosis of prématuré rupture of membranes. *Arch Gynécol. Obstet*, 2007 Mar ; 275 (3) : 157-60
12. A. Gurbuz, A Karateke, C. Kabaca. Vaginal fluid creatinine in premature rupture of membranes *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2004; 85: 270-271.
13. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Principios éticos para la investigación en seres humanos, 52ª Asamblea general, Edimburgo, Escocia, 2000.
14. Ley General de salud, en su título quinto: Investigación para la salud, capítulo único, del artículo 96 al 103. (2002). Norma IMSS, 17ª ed. Editorial Porrúa.