



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
 CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
 HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3
 “DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES Y SÁNCHEZ”



**CUANTIFICACIÓN DE NIVELES DE PROLACTINA Y CREATININA EN EL
 LAVADO CERVICOVAGINAL, COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN PACIENTES
 EMBARAZADAS CON SOSPECHA DE RUPTURA PREMATURA DE
 MEMBRANAS**

REGISTRO R-2011-3504-11

TESIS DE POSGRADO
 PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD DE
 GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. ANA ISABEL DÍAZ ROMERO

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. MARÍA GUADALUPE VELOZ MARTÍNEZ

INVESTIGADORES ASOCIADOS

DRA. MARÍA GUADALUPE CARRILLO MONTES

DRA. SARA MORALES HERNANDEZ

DRA. PERLA CRUZ AGUILAR

DR. ERIC GUZMAN SANCHEZ

DRA. MARTHA ELIZABETH CORTES MORALES



MEXICO, D.F.

AGOSTO, 2011



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 AUTORIZACIÓN

Dra. María Guadalupe Veloz Martínez
ASESOR

Dra. María Guadalupe Veloz Martínez
Jefe de la División de Investigación en Salud
UMAE HGO 3 CMN "La Raza"
"Hospital Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes y Sánchez"

Dra. Rosa María Arce Herrera
Jefe de la División de Enseñanza en Salud
UMAE HGO 3 CMN "La Raza"
"Hospital Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes y Sánchez"

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación en Salud
UMAE HGO 3 CMN "La Raza"
"Hospital Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes y Sánchez"

Dr. Gilberto Tena Alavez
Director General
UMAE HGO 3 CMN "La Raza"
"Hospital Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes y Sánchez"

AGRADECIMIENTOS

A la doctora María Guadalupe Veloz Martínez, ya que sin la visión, apoyo, supervisión e interés en la superación de todos y cada uno de los médicos residentes de esta institución, ningún proyecto de investigación sería posible.

A la doctora María Guadalupe Carrillo Montes, poseedora de amplia experiencia en el área de investigación clínica, quien con paciencia comparte sus conocimientos para el desarrollo de nuestros trabajos.

Por último, pero no menos importante quiero agradecer a todas las pacientes que aceptaron participar en el estudio, ya que sin su consentimiento, comprensión y deseo de ayudar a otras mujeres que pudieran presentar una situación clínica similar a la suya, este trabajo jamás se habría podido llevar a cabo.

DEDICATORIA

A mi padre, quien fue modelo de responsabilidad, cariño y comprensión. Aunque ya no se encuentra físicamente con nosotros, desde el momento de su partida ha sido el ángel que guía cada uno de mis pasos y me ha brindado el consuelo y la serenidad necesarias para poder afrontar las pruebas que se me presentan día con día. Te extraño papi.

A mi madre, quien definitivamente es la mujer más admirable del mundo. Gracias al carácter y fortaleza que siempre la han caracterizado ha sido ejemplo de superación y perseverancia. Siempre me ha dado el impulso necesario para seguir luchando por conseguir mis sueños y las armas para lograr todas las metas propuestas. Te adoro mamita.

A mi hermana, quien ha sabido ser amiga y confidente. Siempre participe en todas y cada una de las acciones y decisiones trascendentales de mi vida. Invariablemente dispuesta a brindarme una palabra de aliento y el consejo necesario para nunca darme por vencida. Te quiero nena.

A Víctor Manuel quien se ha vuelto el pilar que sostiene mi vida. Desde hace algún tiempo se ha convertido en el compañero de mis alegrías. A pesar de que nos hemos enfrentado a situaciones difíciles hemos superado los momentos de tristeza e incertidumbre. A partir del momento que decidimos estar juntos siento que todo en mi vida ha tomado su lugar. Definitivamente Dios me bendijo con tu presencia. Te amo mi cielo, nunca lo olvides.

ÍNDICE

CAPÍTULO_____	PÁGINA
Índice_____	5
Resumen_____	7
Marco teórico_____	9
Planteamiento del problema_____	16
Justificación_____	17
Pregunta de investigación_____	18
Objetivos_____	19
Hipótesis_____	20
Material y Métodos_____	21
Metodología y descripción del estudio_____	22
Diseño del estudio_____	24
Criterios de selección_____	25
Tamaño de la muestra_____	29
Variables y escalas de medición_____	30
Análisis estadístico_____	35
Aspectos éticos_____	36
Resultados_____	37
Discusión_____	51
Conclusiones_____	54
Expectativas_____	55
Bibliografía_____	56

Consentimiento informado_____	59
Hoja de Recolección de datos_____	61
Cronograma de actividades _____	62
Anexo 1_____	63

CUANTIFICACION DE NIVELES DE PROLACTINA Y CREATININA EN EL LAVADO CERVICOVAGINAL, COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN PACIENTES EMBARAZADAS CON SOSPECHA DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

RESUMEN

ANTECEDENTES: La Ruptura Prematura de Membranas (RPM) es una patología de gran importancia clínica debido a la alta frecuencia de complicaciones materno-fetales, más aún si no es detectada por falta de elementos clínicos para su diagnóstico. El uso de marcadores bioquímicos puede ser un método alternativo razonable para su determinación.

OBJETIVO: Determinar si la cuantificación de los niveles de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal se pueden utilizar como prueba diagnóstica en pacientes embarazadas con sospecha de ruptura prematura de membranas.

TIPO DE ESTUDIO: Prospectivo, observacional, comparativo y analítico.

HIPOTESIS: La cuantificación de la creatinina y prolactina en el lavado cervicovaginal se pueden utilizar como prueba diagnóstica para confirmar la presencia de ruptura prematura de membranas en pacientes en las que existe sospecha del padecimiento. Siendo su sensibilidad y especificidad mayor de 80%.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se llevó a cabo un estudio prospectivo conformado por 3 grupos de estudio, cada uno de 70 pacientes. El primer grupo constó de pacientes con ruptura franca de membranas, el grupo 2 fue conformado por pacientes sin ruptura prematura de membranas y por último el grupo 3 se compuso de pacientes en las que existía la sospecha de ruptura prematura de membranas. Se cuantificaron los niveles de creatinina y prolactina en el lavado cervicovaginal como marcador bioquímico para confirmar o descartar el diagnóstico de ruptura prematura de membranas ya que en esta Unidad Hospitalaria el diagnóstico se realiza mediante realización de cristalografías seriadas y clínicamente por la presencia de signos como Tarnier y Valsalva, encontrando un alto número de falsos negativos y positivos. El estándar de oro que se utilizó para confirmar o descartar el padecimiento fue la evolución clínica de las pacientes en un período de 21 días, considerando que las pacientes con RPM que pudieron haber egresado sin confirmar la misma, podrían regresar con datos de ruptura franca y/o infección intraamniótica a más tardar en ese periodo de tiempo. Una prueba más sensible y específica como la endoscopia cervico-uterina no se encuentra disponible en el Hospital de Ginecología y Obstetricia "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes y Sánchez".

ANALISIS ESTADÍSTICO: Estadística descriptiva con cálculo de media, mediana, y desviación estándar. Estadística inferencial con prueba de "chi cuadrada" χ^2 ya que los resultados presentaron una distribución no paramétrica. Así como cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y razones de verosimilitudes positiva y negativa.

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS: El estudio fue factible dado que se cuenta con los recursos materiales, humanos e infraestructura necesarios para llevarlo a cabo. Presentó un riesgo menor al mínimo ya que el lavado cervicovaginal se realizó durante la toma de la cristalografía seriada que es parte del protocolo utilizado en el Hospital de Ginecología y Obstetricia “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes y Sánchez” para el estudio de la paciente con Ruptura Prematura de Membranas, ocasionando a la paciente la menor molestia posible. Se solicitó a cada una de las pacientes que decidieron participar en el estudio la firma de una carta de consentimiento informado para realizar el lavado cervicovaginal y la toma de muestras correspondientes.

EXPERIENCIA DEL GRUPO: 10 años

RESULTADOS: El punto de en la cuantificación de creatinina para determinar si el resultado fue negativo o positivo fue de 0.2 mg/dl, valores iguales o mayores se consideraron positivos, valores menores negativos. En nuestro estudio la cuantificación de creatinina en el lavado cervicovaginal en las pacientes con sospecha de ruptura prematura de membranas presenta una sensibilidad del 80.7%, especificidad de 29.5%, valor predictivo positivo del 84%, valor predictivo negativo del 36%, una razón de verosimilitud positiva de 114% y una razón de verosimilitud negativa de 65%. El punto de corte en la cuantificación de prolactina fue de 42 ng/ml, valores iguales o superiores se consideraron positivos, mientras que resultados menores se consideraron negativos. La cuantificación de prolactina en el lavado cervicovaginal en las mismas pacientes presenta una sensibilidad del 100% pero una especificidad del 25%. El valor predictivo positivo es del 100% y el valor predictivo negativo del 25%, la razón de verosimilitud positiva es del 57%, mientras que la razón de verosimilitud negativa es del 0%.

CONCLUSIÓN: La cuantificación de creatinina y prolactina en pacientes con ruptura franca de membranas presenta una sensibilidad y especificidad cercana al 100% según otros autores, resultado que se pudo confirmar en nuestro estudio. Sin embargo la cuantificación de prolactina y creatinina en el grupo de pacientes con sospecha de ruptura prematura presenta una alta sensibilidad pero una especificidad muy por debajo de los valores esperados.

El cálculo de sensibilidad y especificidad, tanto para la cuantificación de creatinina como para la de prolactina en el grupo con sospecha, se realizó con los datos obtenidos pero debemos aclarar que existió dificultad para el seguimiento clínico de las pacientes ya que en la mayoría se interrumpió el embarazo por Ruptura Prematura de membranas a pesar de que en varios casos el diagnóstico aún no era concluyente, por lo que los resultados pueden presentar un sesgo que disminuya su validez.

**CUANTIFICACIÓN DE NIVELES DE PROLACTINA Y CREATININA EN EL
LAVADO CERVICOVAGINAL, COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN PACIENTES
EMBARAZADAS CON SOSPECHA DE RUPTURA PREMATURA DE
MEMBRANAS**

La Ruptura Prematura de Membranas (RPM), es una patología de gran importancia clínica y epidemiológica, debido a la alta frecuencia de complicaciones maternas, principalmente infecciones y riesgo importante para el desarrollo de deciduoendometritis; así como fetales, incrementando la prematurez, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, ductus arterioso permeable y retinopatía entre otras.

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 prematurez 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 metaloproteinasas de la misma estructura (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 diagnóstico como estándar de oro, habiéndose empleado múltiples estudios para corroborar o descartar el padecimiento, sin embargo ninguno ha sido eficaz en su totalidad, porque tienen baja sensibilidad o baja especificidad o son invasivos (1).

El diagnóstico 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 si se observa oligohidramnios, apoya el antecedente de RPM aunque es inespecífico (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. Se han evaluado la prolactina, alfa fetoproteína (AFP), la fracción β 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 (10).

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 (11). 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.

También 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 ± 0.49 mg/dl con extremos de 0.10 y 1.80 (9).

La creatinina es el producto final del metabolismo de la creatina, que ocurre principalmente en el músculo esquelético (11). 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) (10-11).

El análisis de la creatinina y la urea en el líquido amniótico permite una evaluación de maduración y la funcionalidad renal durante el embarazo (10). 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. (11).

La hormona del crecimiento (HC) y prolactina (PRL) son hormonas que provienen de un gen ancestral común.

Estas hormonas comparten 40% de su estructura y muchas de sus funciones. Su producción es principalmente hipofisiaria, pero durante el embarazo el trofoblasto puede también sintetizar HC y la decidua PRL.

La PRL presente en sangre materna es hipofisiaria, en tanto que en el LA proviene de la decidua y parece tener una acción importante en la regulación del volumen y osmolaridad del LA y en el inicio del trabajo de parto.

Durante la gestación los niveles de prolactina en el líquido amniótico llegan hasta 1000 ng/ml, mayor concentración que en cualquier otro fluido orgánico, esto sucede entre la 15^a y 20^a semana de gestación y desciende poco a poco hasta el final del embarazo siendo su promedio de 450 ng/ml. Se presupone que es producida por la hipófisis fetal y la materna, con una posible función de osmorregulación del feto, para la supervivencia en el medio acuático intrauterino, ayudando contribuyendo así a la maduración pulmonar con aumento en el contenido de fosfolípidos y cambios en la relación lecitina-esfingomielina. Diversos autores han reportado cambios en los valores de PRL en LA en presencia de ruptura prematura de membranas (RPM) con o sin corioamnionitis agregada considerando positivos valores iguales o mayores a 42 ng/dl. (6)

Existen estudios en los que se demuestra que las concentraciones de prolactina en el líquido vaginal se encuentra incrementadas media hora posterior a la ruptura de membranas, incluso pueden llegar a ser más altas que las concentraciones plasmáticas. Por lo que algunos han propuesto la medición de prolactina como una nueva herramienta clínica para el diagnóstico de exclusión de ruptura prematura de membranas (12-17).

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

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El parto pretérmino secundario a la ruptura prematura de membranas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes y Sánchez” se presenta en el 13.3% de los casos de embarazos que requieren internamiento. Existen pacientes, en las que el diagnóstico de ruptura de las membranas es fácil e indiscutible, ya que la pérdida de líquido transvaginal es evidente y las pruebas diagnósticas como la cristalografía, son francamente positivas. Pero hay otro grupo de pacientes en las que el diagnóstico es difícil ya que si bien, refieren pérdida de líquido transvaginal, al explorarlas no presentan tal pérdida y las pruebas diagnósticas suelen ser negativas. En este grupo de pacientes, el uso de marcadores bioquímicos parece representar un método alternativo razonable para el diagnóstico definitivo de Ruptura Prematura de Membranas. Por lo que nos preguntamos:

¿La cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal se podrá usar como prueba diagnóstica para confirmar el padecimiento en las pacientes en las que existe sospecha de ruptura prematura de membranas?

JUSTIFICACIÓN

Actualmente no existe un método diagnóstico que sea el estándar de oro para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas, se han empleado múltiples marcadores bioquímicos, entre ellos la creatinina y la prolactina cervicovaginal. Su cuantificación se plantea como una opción útil en el diagnóstico, por ser baratas y rápidas y porque tiene una sensibilidad y especificidad elevadas en los casos con ruptura de membranas franca.

De aquí surge la inquietud de saber si la cuantificación de prolactina y creatinina cervicovaginal se puede utilizar como prueba diagnóstica para confirmar el padecimiento, en las pacientes con sospecha clínica de ruptura prematura de membranas, pero con Tarnier*, Valsalva* y cristalografías* negativas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes y Sánchez”.

*Ver anexo 1

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Se pueden utilizar la cuantificación de los niveles de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal como prueba diagnóstica en pacientes embarazadas con sospecha de ruptura prematura de membranas?

OBJETIVO GENERAL

- Determinar si la cuantificación de los niveles de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal se pueden utilizar como prueba diagnóstica en pacientes embarazadas con sospecha de ruptura prematura de membranas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el nivel de corte de la cuantificación de creatinina y prolactina en el lavado cervicovaginal en pacientes con ruptura de membranas franca, sin ruptura de membranas y con sospecha de ruptura prematura de membranas.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitudes positiva y razón de verosimilitudes negativa de la cuantificación de creatinina y prolactina en el lavado cervicovaginal en pacientes con ruptura de membranas franca, sin ruptura de membranas y con sospecha de ruptura prematura de membranas.

HIPÓTESIS

La cuantificación de la creatinina y prolactina en el lavado cervicovaginal se puede utilizar como prueba diagnóstica para confirmar la presencia de ruptura prematura de membranas en pacientes en las que existe sospecha del padecimiento. Siendo su sensibilidad y especificidad mayor del 80%.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio en el servicio de perinatología y medicina materno-fetal de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” para determinar si la cuantificación de creatinina y prolactina en el lavado cervicovaginal de pacientes con sospecha de ruptura prematura de membranas se puede utilizar como prueba diagnóstica.

El estudio se realizó en 3 grupos de 70 pacientes cada uno. El grupo 1 conformado por pacientes con ruptura franca de membranas, grupo 2 pacientes sin ruptura de membranas y grupo 3 pacientes con sospecha de RPM, que reunían los criterios de selección. En ellas se realizó la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal.

La cuantificación de prolactina se realizó con el Equipo Immulyte 1000 MR y la de creatinina con el equipo Ilab 650 MR con la técnica de inmunoquimioluminiscencia.

METODOLOGIA Y DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- Una vez que la paciente firmó una hoja de consentimiento informado para participar en el estudio se realizó la obtención de la información clínica de las variables a estudiar y la toma de la muestra.
- La toma de la muestra se llevó a cabo por una sola persona disminuyendo así variaciones en la técnica que pudieran alterar los resultados.
- Las muestras se obtuvieron colocando a la paciente en posición ginecológica en mesa de exploración. Se introdujo un espejo vaginal para localización del cérvix y fondo de saco posterior de la vagina, posteriormente se irrigó el ectocervix con 5 ml de solución salina isotónica estéril con dejándola actuar por 3 minutos para finalizar con la aspiración del líquido. Se dividió la obtención del mismo en 2 tubos de ensayo para determinación de prolactina y creatinina.
- Las muestras se llevaron al laboratorio y se realizó la cuantificación de prolactina y creatinina cervicovaginal. El personal de laboratorio que realizó la cuantificación, desconocía el cuadro clínico y el diagnóstico de la paciente.
- **El estándar de oro que se utilizó fue el seguimiento del embarazo durante 21 días o hasta el nacimiento del producto cuando esto ocurrió antes, con la finalidad de identificar aquellos casos con ruptura prematura de membranas, en los que la determinación de**

creatinina y prolactina no fueron concluyentes. Considerando que las pacientes con RPM que pudieran haber egresado sin confirmar la misma con los procedimientos habituales o con determinaciones bioquímicas, podrían regresar con datos de ruptura franca y/o infección intra-amniótica a más tardar en ese periodo de tiempo. Existen pruebas más sensible y específica como la endoscopía cervico-uterina, sin embargo no se encuentra disponible en el Hospital de Ginecología y Obstetricia “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes y Sánchez” y al ser un procedimiento invasivo se considera mayor el riesgo al que se somete la paciente y el feto, que el beneficio de confirmar el diagnóstico por éste método.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo

Observacional

Comparativo

Analítico

CRITERIOS DE SELECCIÓN

GRUPO 1 PACIENTES CON RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

Criterios de inclusión de pacientes

- Mujeres embarazadas con diagnóstico de RPM
- Pacientes con historia positiva a pérdida de líquido por vía transvaginal.
- Pacientes con cristalografía* positiva
- Pacientes con Tarnier* positivo
- Pacientes con Valsalva* positivo
- Pacientes con USG normal o alterado
- Paciente con edad gestacional entre la 26 a la 34 semanas

Criterios de no inclusión de pacientes

- Pacientes con enfermedad sistémica crónica como lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, insuficiencia renal crónica, epilepsia, diabetes, hipertensión arterial sistémica crónica así como padecimientos hematológicos como púrpura trombocitopenica idiopática, púrpura trombocitopenia trombótica, etc.

- Pacientes con malformación fetal reportada por ultrasonido.
- Pacientes con tratamiento local para cervicovaginitis.

GRUPO 2 PACIENTES SIN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

Criterios de inclusión de pacientes

- Mujeres embarazadas sin diagnóstico de RPM
- Mujeres que aceptaron participar en el estudio y firmaron la hoja de consentimiento informado.
- Paciente con edad gestacional entre la semana 26 y 34.
- Paciente con historia negativa para pérdidas transvaginales.

Criterios de no inclusión de pacientes

- Pacientes con enfermedad sistémica crónica como lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, enfermedad renal crónica, epilepsia, diabetes, hipertensión arterial sistémica crónica así como padecimientos hematológicos como púrpura trombocitopenica idiopática, púrpura trombocitopenia trombótica, etc.
- Pacientes con malformación fetal reportada por ultrasonido.
- Pacientes con tratamiento local para cervicovaginitis.

GRUPO 3 PACIENTES CON SOSPECHA DE RUPTURA PREPATURA DE MEMBRANAS

Criterios de inclusión de pacientes

- Mujeres embarazadas con sospecha de RPM
- Pacientes con historia dudosa de pérdida de líquido por vía transvaginal.
- Pacientes con cristalografía* negativa.
- Con Tarnier* y Valsalva* negativos.
- Paciente con edad gestacional entre la 26 a las 34 semanas.
- Ultrasonido con o sin presencia de oligohidramnios.

Criterios de no inclusión de pacientes

- Pacientes con ruptura de membranas franca
- Pacientes con enfermedad sistémica crónica como lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, enfermedad renal crónica, epilepsia, diabetes, hipertensión arterial sistémica crónica así como padecimientos hematológicos como púrpura trombocitopenica idiopática, púrpura trombocitopenia trombótica, etc.
- Pacientes con malformación fetal reportada por ultrasonido.
- Pacientes con tratamiento local para cervicovaginitis.

Criterios de eliminación de los 3 grupos

- Pacientes en las que no se cuente con el expediente clínico.
- Pacientes en las que la resolución del embarazo se haya llevado a cabo fuera de la unidad.

*Ver anexo 1

TAMAÑO DE LA MUESTRA

70 pacientes por cada grupo de estudio. El cálculo se realizó en base a lo reportado en la literatura utilizando la prueba del estadígrafo Z. Se calculó un total de 70 pacientes por grupo para poder tener un α menor 0.5 y β menor 0.2.

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variables Independientes:

Diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

Variables Dependientes:

Sensibilidad de la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal.

Especificidad de la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal

Valor predictivo positivo de la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal.

Valor predictivo negativo de la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal.

Razón de verosimilitudes positiva de la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal.

Razón de verosimilitudes negativa de la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal.

DEFINICION DE LAS VARIABLES:

Variable Independiente

Diagnóstico de ruptura prematura de membranas

Definición conceptual: Identificación de la naturaleza de una enfermedad, mediante la observación y estudio de sus síntomas y signos.

Definición operacional:

Se establece diagnóstico de:

- 1) Paciente con ruptura prematura de membranas cuando existe pérdida de solución de continuidad de las membranas corioamnióticas, diagnosticada por clínica (Tarnier* o Valsalva* positivos) o por cristalografía* positiva.(* Ver anexo 1) 6 horas antes del inicio del trabajo de parto.
- 2) Paciente sin ruptura prematura de membranas cuando la paciente no tenga antecedente de pérdidas transvaginales y se determine que existe integridad de las membranas corioamnióticas, mediante la clínica (Tarnier*, Valsalva* o cristalografía* negativos). (* Ver anexo 1).
- 3) Paciente con sospecha de ruptura prematura de membranas, cuando se sospecha de pérdida de la integridad de las membranas corioamnióticas antes del inicio del trabajo de parto en pacientes que refieren pérdida franca o dudosa, de líquido transvaginal, pero con Tarnier, Valsalva y cristalografías negativas, con o sin datos de oligohidramnios en el ultrasonido.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal. 1) Paciente con ruptura prematura de membranas, 2) Paciente sin ruptura prematura de membranas, 3) Paciente con sospecha de ruptura prematura de membranas.

Variables Dependientes:

Sensibilidad de la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal.

Definición conceptual: Es la probabilidad de clasificar correctamente a una paciente enferma, es decir con ruptura prematura de membranas.

Definición operacional: Es la probabilidad de clasificar correctamente a una paciente con ruptura prematura de membranas encontrando elevación en la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Porcentaje

Especificidad de la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal.

Definición conceptual: Es la probabilidad de clasificar correctamente a una paciente sana, es decir, sin ruptura de membranas.

Definición operacional: Es la probabilidad de clasificar correctamente a una paciente sana, es decir, sin ruptura de membranas obteniendo un resultado negativo en la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Porcentaje

Valor predictivo positivo de la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal

Definición conceptual: Es la probabilidad de que la paciente cuente con ruptura prematura de membranas encontrando un resultado positivo en la prueba.

Definición operacional: Es la probabilidad de que la paciente cuente con ruptura prematura de membranas presentando elevación en de la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Porcentaje.

Valor predictivo negativo de la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal

Definición conceptual: Es la probabilidad de que una paciente con un resultado negativo en la prueba realmente no tenga ruptura prematura de membranas.

Definición operacional: Es la probabilidad de que una paciente con un resultado negativo en la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal realmente no tenga ruptura prematura de membranas.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Porcentaje.

Razón de verosimilitudes positiva de la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal

Definición conceptual: Es el cociente que resulta de dividir la probabilidad de un resultado positivo en las pacientes con ruptura prematura de membranas entre la probabilidad de un resultado positivo entre las pacientes sanas.

Definición operacional: Es el cociente que resulta de dividir la probabilidad de un resultado positivo en la cuantificación de prolactina y creatinina en las pacientes con ruptura prematura de membranas entre la probabilidad de un resultado positivo en la cuantificación de prolactina y creatinina entre las pacientes sanas.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Escala de medición: Porcentaje.

Razón de verosimilitudes negativa de la cuantificación de prolactina y creatinina en el lavado cervicovaginal.

Definición conceptual: Es el cociente que se obtiene de dividir la probabilidad de un resultado negativo en presencia de ruptura prematura de membranas entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma.

Definición operacional: Es el cociente que se obtiene de dividir la probabilidad de un resultado negativo en la cuantificación de prolactina y creatinina en presencia de ruptura prematura de membranas entre la probabilidad de un resultado negativo en la cuantificación de prolactina y creatinina en ausencia de la misma.

Tipo de variable: Cuantitativa

Escala de medición: Porcentaje

ANALISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva

- Media
- Mediana
- Desviación estándar

Estadística inferencial

- Prueba “chi cuadrada” (χ^2) para comparación de valores ya que la distribución de los resultados fue no paramétrica.
- Sensibilidad
- Especificidad
- Valor predictivo positivo
- Valor predictivo negativo
- Razón de verosimilitudes positiva
- Razón de verosimilitudes negativa

ASPECTOS ÉTICOS

Los principios éticos que se siguieron 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 firmaron una hoja de consentimiento y se les explicaron las características y objetivos del estudio, así como los procedimientos implicados en el mismo. La toma de la muestra se catalogó como un riesgo menor al mínimo ya que el lavado cervicovaginal se realizó durante la toma de la cristalografía seriada que es parte del protocolo utilizado en el Hospital de Ginecología y Obstetricia “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes y Sánchez” para el estudio de la paciente con Ruptura Prematura de Membranas, ocasionando a la paciente la menor molestia posible. Se solicitó a cada una de las pacientes que decidieron participar en el estudio la firma de una carta de consentimiento informado para realizar el lavado cervicovaginal y la toma de muestras correspondientes.

RESULTADOS

Estadísticos

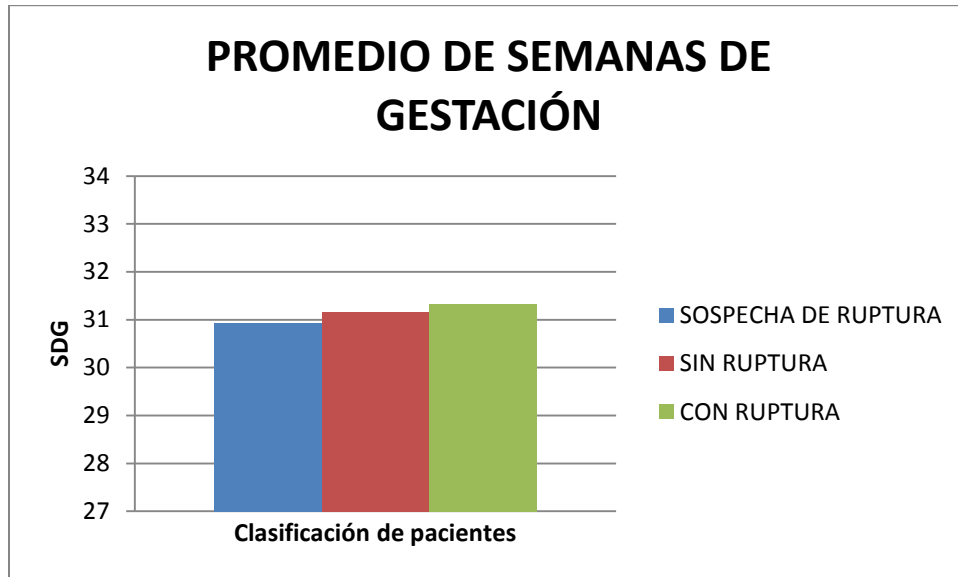
		CREAT CON RUPTURA	PRL CON RUPTURA	CREAT CON SOSPECHA	PRL CON SOSPECHA	CREAT SIN RUPTURA	PRL SIN RUPTURA
N	Válidos	70	70	70	70	70	70
	Perdidos	0	0	0	0	0	0
	Media	.7214	148.4571	.3243	10.9499	.0300	11.4101
	Mediana	.4500	143.4500	.0000	3.8000	.0000	8.4500
	Moda	.20	142.00	.00	1.12 ^a	.00	.50
	Desv. típ.	.71321	73.63058	.68110	29.10968	.04920	10.10503
	Suma	50.50	10392.00	22.70	766.49	2.10	798.71

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

TABLA 1

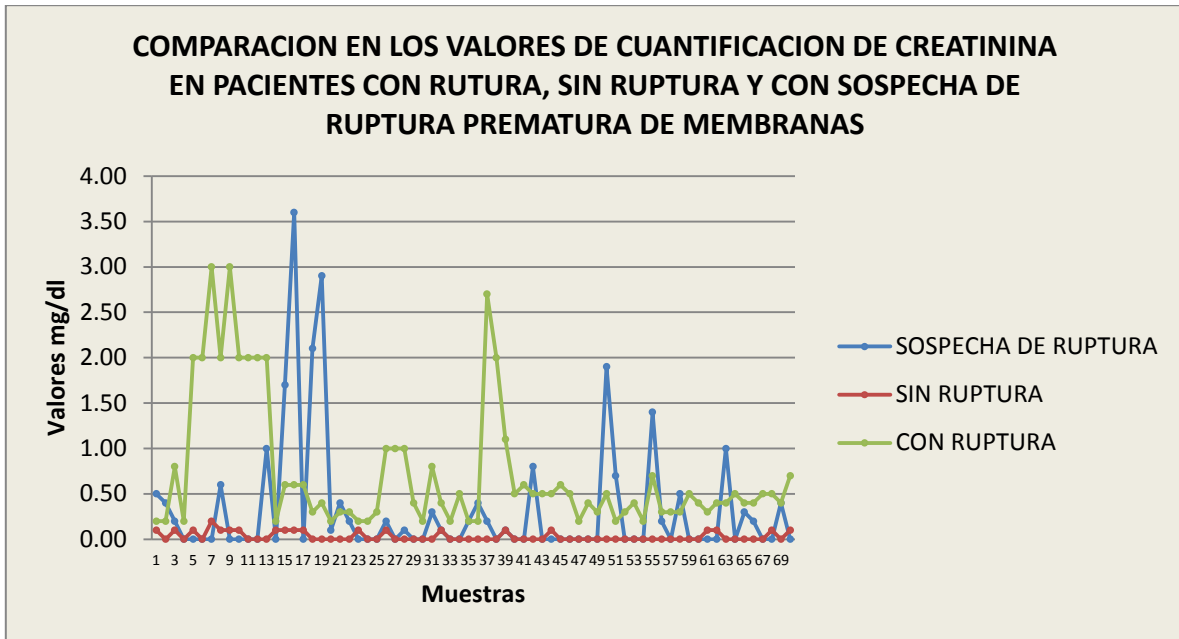
Nos muestra media, mediana, moda y desviación estándar de los resultados de la cuantificación de prolactina y creatinina obtenidos en los 3 grupos de estudio.

GRAFICO 1



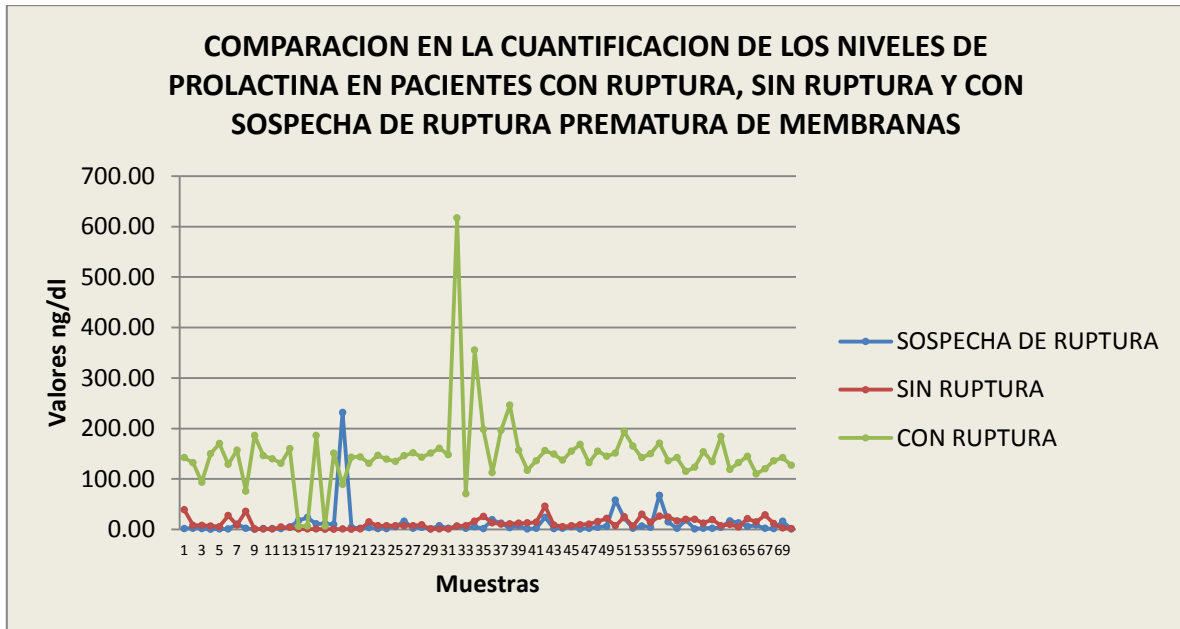
En este gráfico se realiza una comparación en los promedios de edad gestacional en los 3 grupos de estudio, encontrando que la mayoría de los casos se presentaron entre las 30 y 32 semanas.

GRAFICO 2



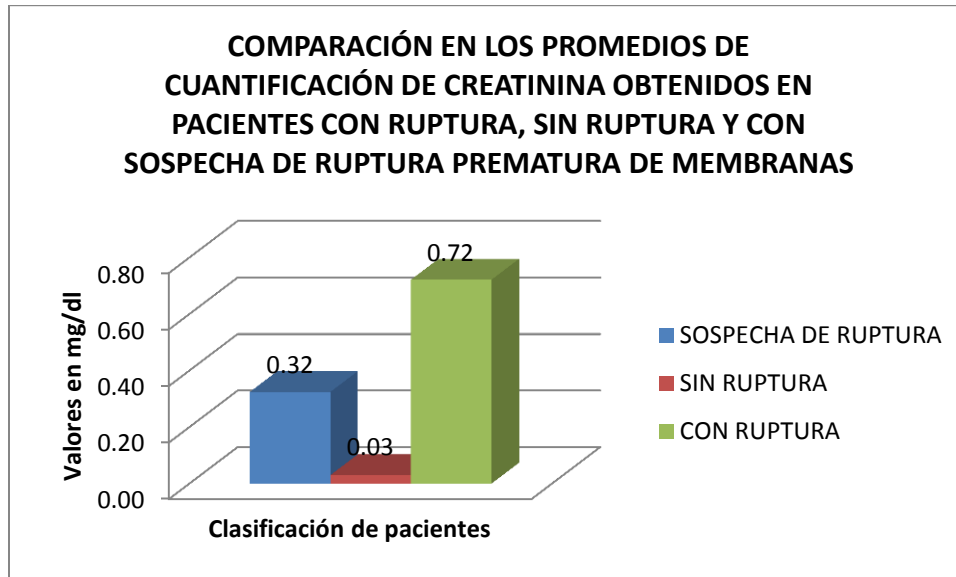
La gráfica anterior muestra la comparación entre los valores de la cuantificación de creatinina en los 3 grupos de pacientes, evidenciando una clara elevación de la misma en el grupo con ruptura y con sospecha de ruptura prematura de membranas comparado con el grupo sin ruptura de membranas.

GRAFICO 3



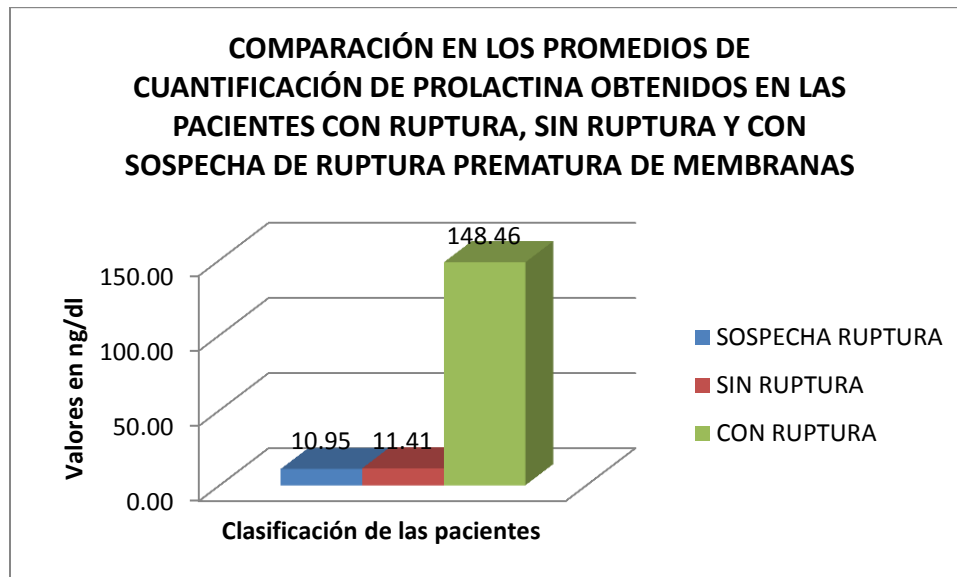
La gráfica anterior muestra la comparación entre los valores de la cuantificación de prolactina en los 3 grupos de pacientes, evidenciando una clara elevación de la misma en el grupo con ruptura prematura de membranas comparado con los grupos con sospecha y sin ruptura prematura de membranas.

GRAFICO 4



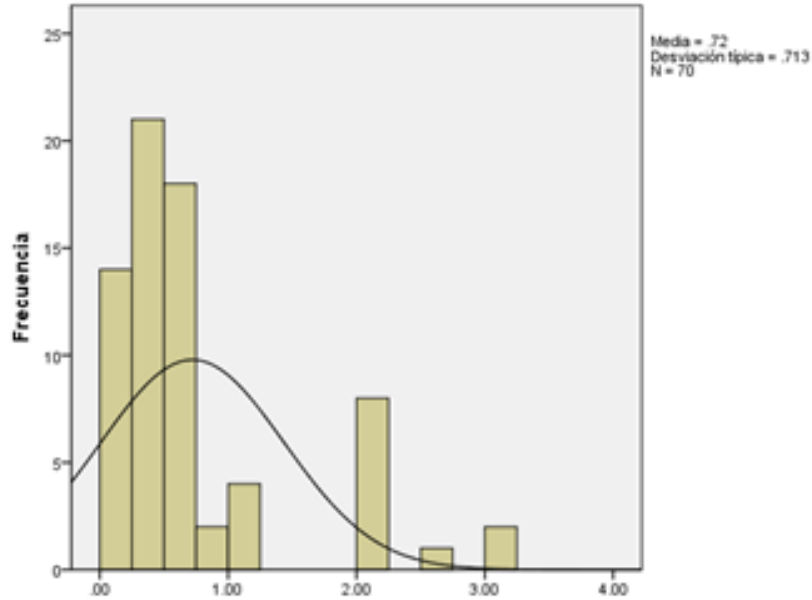
El gráfico muestra la comparación en los promedios de la cuantificación de creatinina en pacientes con, sin y con sospecha de ruptura prematura de membranas. . Se encuentra que existe diferencia considerable en los valores de los 3 grupos.

GRAFICO 5



El gráfico muestra la comparación en los promedios de la cuantificación de prolactina en pacientes con, sin y con sospecha de ruptura prematura de membranas. . Se encuentra que existe diferencia considerable en el grupo con ruptura franca de membranas comparandolo con los otros 2. El promedio de los valores en el grupo con sospecha y sin ruptura es similar.

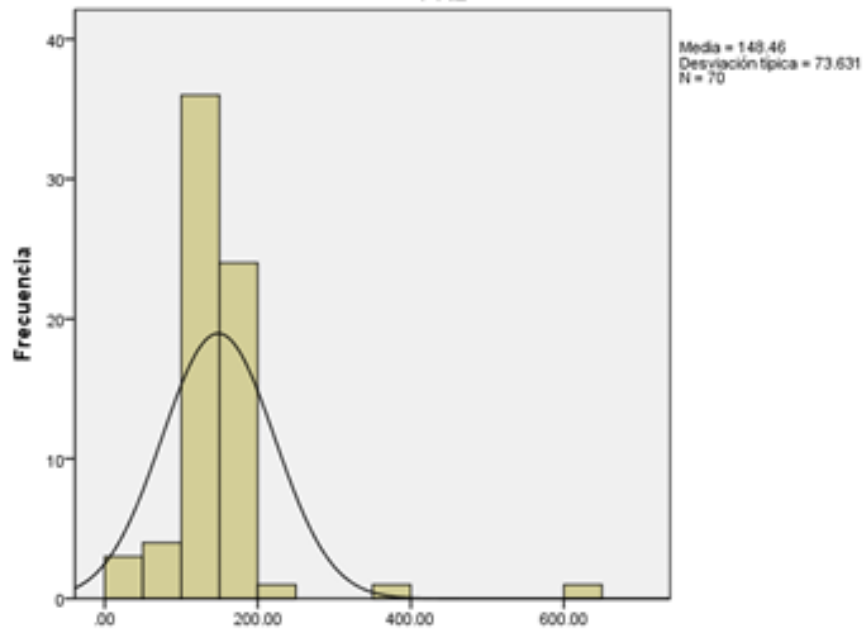
GRAFICO 5



Creatinina en ruptura franca de membranas

Histograma que muestra la distribución no paramétrica de los resultados de la cuantificación de creatinina en el lavado cervicovaginal obtenidos en las pacientes con ruptura prematura de membranas franca observando desviación de la campana de Gauss a la izquierda.

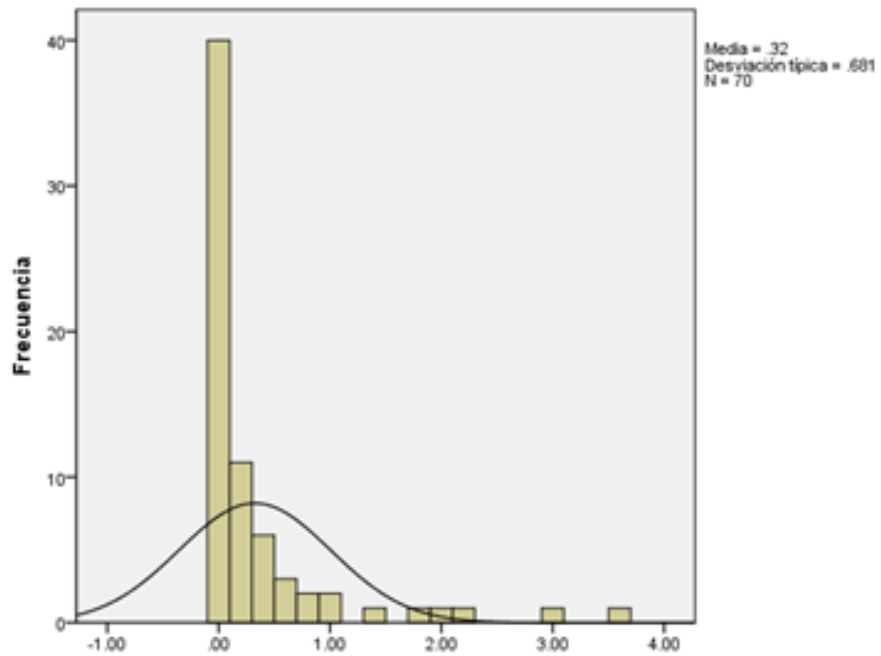
GRAFICO 6



Prolactina en ruptura de membranas

Histograma que muestra la distribución no paramétrica de los resultados de la cuantificación de prolactina en lavado cervicovaginal obtenidos en las pacientes con ruptura prematura de membranas franca observando desviación de la campana de Gauss a la izquierda.

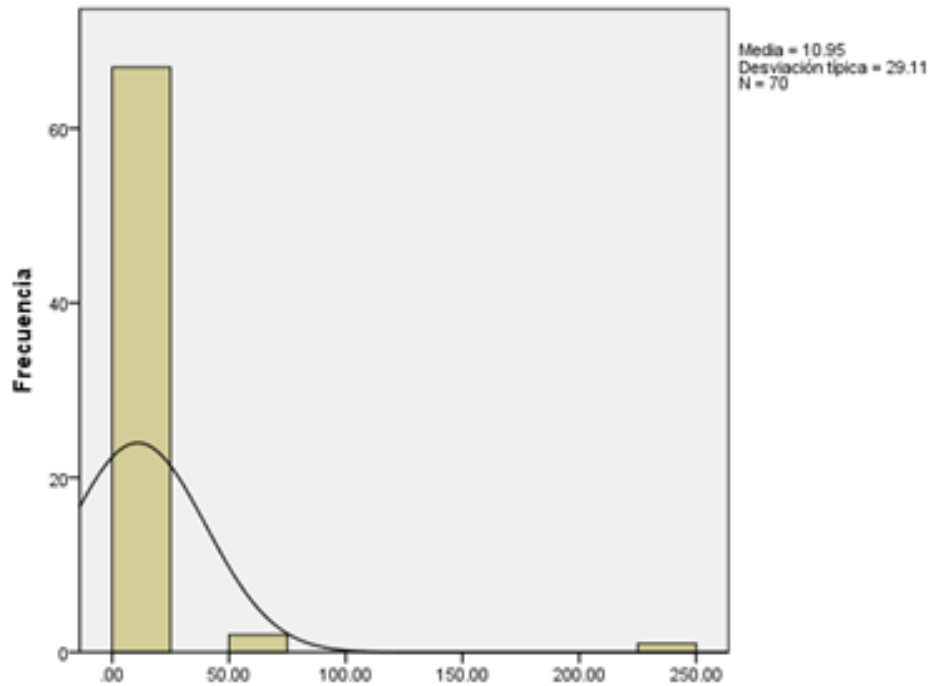
GRAFICO 7



**Creatinina en pacientes con sospecha
de ruptura de membranas**

Histograma que muestra la distribución no paramétrica de los resultados de la cuantificación de creatinina en lavado cervicovaginal obtenidos en las pacientes con sospecha de ruptura prematura de membranas observando desviación de la campana de Gauss a la izquierda.

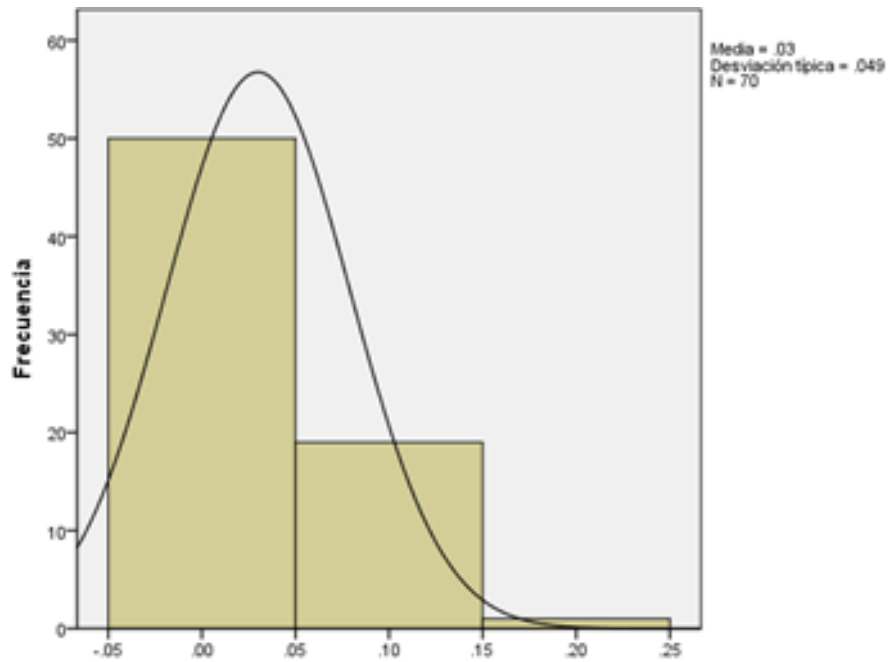
GRAFICO 8



**Prolactina en pacientes con
sospecha de ruptura de membranas**

Histograma que muestra la distribución no paramétrica de los resultados de la cuantificación de prolactina en lavado cervicovaginal obtenidos en las pacientes con sospecha de ruptura prematura de membranas observando desviación de la campana de Gauss a la izquierda.

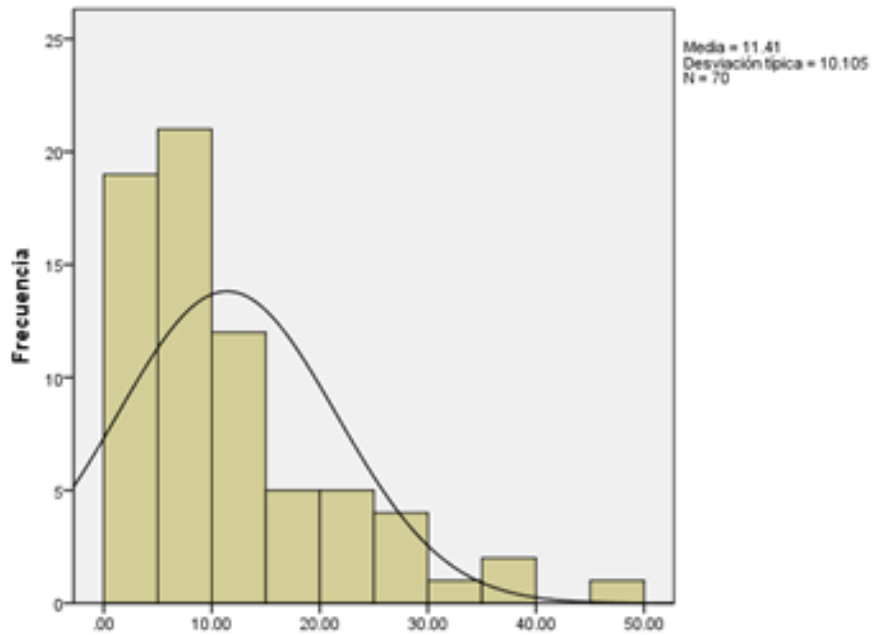
GRAFICO 9



Creatinina sin ruptura de membranas

Histograma que muestra la distribución no paramétrica de los resultados de la cuantificación de creatinina en lavado cervicovaginal obtenidos en las pacientes sin ruptura prematura de membranas observando desviación de la campana de Gauss a la izquierda.

GRAFICO 10



Prolactina sin ruptura de membranas

Histograma que muestra la distribución no paramétrica de los resultados de la cuantificación de prolactina en lavado cervicovaginal obtenidos en las pacientes sin ruptura prematura de membranas observando desviación de la campana de Gauss a la izquierda.

TABLE DE CONTINGENCIA

			CREATININA RECODIFICADA																		Total			
			.00	.10	.20	.30	.40	.50	.60	.70	.80	1.00	1.10	1.40	1.70	1.90	2.00	2.10	2.70	2.90		3.00	3.60	
RFM RECODIFICADA	RFMSI DA	Recuento	0 _a	0 _a	14 _c	10 _{mb}	11 _{mb}	11 _a	5 _{mb}	2 _{mb}	2 _{mb}	3 _{mb}	1 _{mb}	0 _b	0 _b	0 _b	8 _b	0 _b	1 _{mb}	0 _b	2 _{mb}	0 _b	70	
		Frecuencia esperada	300	77	73	40	50	43	20	10	10	17	3	3	3	3	27	3	3	3	7	3	700	
		%dentodeRFM RECODIFICADA	0%	0%	200	143%	157%	157	7.1%	29%	29%	43%	14%	0%	0%	0%	114	0%	14%	0%	29%	0%	1000	
		%dentode CREATININA RECODIFICADA	0%	0%	636	833%	733%	846	833%	667%	667%	600%	1000	0%	0%	0%	1000	0%	1000	0%	1000	0%	333	
		%dentode CREATININA RECODIFICADA	0%	0%	636	833%	733%	846	833%	667%	667%	600%	1000	0%	0%	0%	1000	0%	1000	0%	1000	0%	333	
		%deltotal	0%	0%	67%	48%	52%	52%	24%	10%	10%	14%	5%	0%	0%	0%	38%	0%	5%	0%	10%	0%	333	
																						%		
RFM SOSPECH A	RFMSI A	Recuento	40 _a	4 _b	7 _b	2 _b	4 _b	2 _b	1 _a	1 _a	1 _a	2 _b	0 _b	1 _a	1 _a	1 _a	0 _b	1 _a	0 _b	1 _a	0 _b	1 _a	70	
		Frecuencia esperada	300	77	73	40	50	43	20	10	10	17	3	3	3	3	27	3	3	3	7	3	700	
		%dentodeRFM RECODIFICADA	57.1	5.7%	100	29%	57%	29%	14%	14%	14%	29%	0%	14%	14%	14%	0%	14%	0%	14%	0%	14%	1000	
		%dentode CREATININA RECODIFICADA	444	174	318	167%	267%	154	167%	333%	333%	400%	0%	1000	1000	1000	0%	1000	0%	1000	0%	1000	333	
		%dentode CREATININA RECODIFICADA	444	174	318	167%	267%	154	167%	333%	333%	400%	0%	1000	1000	1000	0%	1000	0%	1000	0%	1000	333	
		%deltotal	190	19%	33%	10%	19%	10%	5%	5%	5%	10%	0%	5%	5%	5%	0%	5%	0%	5%	0%	5%	333	
																						%		
RFM2	RFMSI	Recuento	50 _a	19 _b	1 _c	0 _c	0 _c	0 _c	0 _c	0 _c	0 _c	0 _c	0 _c	0 _c	0 _c	0 _c	0 _c	0 _c	0 _c	0 _c	0 _c	0 _c	70	
		Frecuencia esperada	300	77	73	40	50	43	20	10	10	17	3	3	3	3	27	3	3	3	7	3	700	
		%dentodeRFM RECODIFICADA	714	27.1	1.4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	1000
		%dentode CREATININA RECODIFICADA	556	826	45%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	333
		%dentode CREATININA RECODIFICADA	556	826	45%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	333
		%deltotal	238	90%	5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	333
																						%		
Total		Recuento	90	23	22	12	15	13	6	3	3	5	1	1	1	1	8	1	1	1	2	1	210	
		Frecuencia esperada	900	230	220	120	150	130	60	30	30	50	10	10	10	10	80	10	10	10	20	10	2100	
		%dentodeRFM RECODIFICADA	429	110	105	57%	7.1%	62%	29%	14%	14%	24%	5%	5%	5%	5%	38%	5%	5%	5%	10%	5%	1000	
		%dentode CREATININA RECODIFICADA	1000	1000	1000	1000%	1000%	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
		%dentode CREATININA RECODIFICADA	1000	1000	1000	1000%	1000%	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
		%deltotal	429	110	105	57%	7.1%	62%	29%	14%	14%	24%	5%	5%	5%	5%	38%	5%	5%	5%	10%	5%	1000	
																						%		

Cada celda subdivide en subconjuntos de CREATININA RECODIFICADA categorías y sus proporciones de columna donde el signo % solamente se refiere al nivel 05.

Se obtuvo un punto de corte para la cuantificación de creatinina de 0.2 mg/dl. Valores iguales o mayores se consideraron positivos, los resultados menores se consideraron negativos.

En el grupo de sospecha de ruptura prematura de membranas la cuantificación de creatinina presentó una sensibilidad del 80.7%, una especificidad del 29.5%, un valor predictivo positivo del 84% y un valor predictivo negativo del 36%. La razón de verosimilitudes positiva para este grupo fue del 114%, con una razón de verosimilitudes negativa del 65%.

El punto de corte para la cuantificación de prolactina fue de 42 ng/ml. Valores iguales o mayores se consideraron positivos, mientras que resultados menores se consideraron negativos.

La sensibilidad de la cuantificación de prolactina obtenida en el grupo de sospecha de ruptura prematura de membranas fue del 100%, la especificidad del 25%, el valor predictivo positivo del 100%, valor predictivo negativo del 25%. La razón de verosimilitudes positiva fue del 57%, mientras que la razón de verosimilitudes negativa es del 0%.

DISCUSIÓN

La ruptura prematura de membrana es un problema común en obstetricia, responsable de graves complicaciones, como el parto pretérmino y la muerte perinatal. Existen varios métodos para diagnosticarla pero ninguno ha logrado convertirse en el estándar de oro para la detección. Recientemente se ha incrementado la atención sobre las pruebas bioquímicas como: prolactina, β hCG, α -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 cuarto mes de gestación. Hy Li y Chang et al. (10) 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. En nuestro estudio en las pacientes con ruptura franca de membranas son similares los resultados, sin embargo no se pudo reproducir en las pacientes que presentaban sospecha clínica. Recientemente Gurbuz et al. (12) reportaron que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo eran del 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. (8) 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 vaginal de la concentración de urea y la concentración de creatinina con un corte de 12 y 0,6 mg / dl, respectivamente, los resultados en pacientes con ruptura franca de membranas fueron similares. En el grupo sin ruptura de membranas se encontraron valores de 0.0 a 0.2 mg/dl, con un promedio de 0.03 mg/dl. Concentraciones bajas también fueron reportadas en pacientes sin ruptura de membranas por Gurbuz y col. (12) 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 presentaron valores entre 0.2 y 3 mg/dl con una media de 0.72mg/dl. Esta cifra es similar a la reportada por Gurbuz y col. (12) (0,7 mg/dl) pero ligeramente más baja a la que señalan Li y Chang (10) (0,95 mg/dl).

En el grupo de pacientes con sospecha de ruptura prematura de membranas se presentaron valores que van de 0.0 mg/dl a 3.6 mg/dl con un promedio de 0.32 mg/dl. En la literatura no existen estudios en pacientes con sospecha de ruptura prematura de membranas por lo que no fue posible hacer comparación con otros autores.

La PRL presente en sangre materna es hipofisiaria, en tanto que en el LA proviene de la decidua y parece tener una acción importante en la regulación del volumen y osmolaridad del LA y en el inicio del trabajo de parto.

Durante la gestación los niveles de prolactina en el líquido amniótico llegan hasta 1000 ng/ml, mayor concentración que en cualquier otro fluido orgánico, esto sucede entre la 15^a y 20^a semana de gestación y desciende poco a poco hasta el final del embarazo siendo su promedio de 450 ng/ml. Algunos autores como Buyukbayrak consideran positivos valores iguales o mayores a 48 ng/ml, valor similar al encontrado en nuestro estudio con un punto de corte de 42 ng/ml en las pacientes con ruptura franca de membranas. Se obtuvieron valores de 6.6 a 617 ng/dl con un promedio de 148.46 ng/dl.

Existen estudios en los que se demuestra que las concentraciones de prolactina en el líquido vaginal se encuentra incrementadas media hora posterior a la ruptura de membranas, incluso pueden llegar a ser más altas que las concentraciones plasmáticas. Tal vez por esta razón en las pacientes con sospecha de ruptura prematura de membranas, la cuantificación promedio (10.95 ng/dl) se encuentra muy por debajo del punto de corte, ya que la mayoría de las determinaciones se realizaron por lo menos 24 horas posterior a la sensación de salida de líquido transvaginal.

CONCLUSIONES

La cuantificación de creatinina y prolactina en pacientes con ruptura franca de membranas presenta una sensibilidad y especificidad cercana al 100% según otros autores, resultado que se pudo confirmar en nuestro estudio. Sin embargo la cuantificación de prolactina y creatinina en el grupo de pacientes con sospecha de ruptura prematura presenta una alta sensibilidad pero una especificidad muy por debajo de los valores esperados.

El cálculo de sensibilidad y especificidad, tanto para la cuantificación de creatinina como para la de prolactina, se realizó con los datos obtenidos pero debemos aclarar que existió dificultad para el seguimiento clínico de las pacientes ya que en la mayoría se interrumpió el embarazo por Ruptura Prematura de membranas a pesar de que en varios casos el diagnóstico aún no era concluyente, por lo que los resultados pueden presentar un sesgo que disminuya su validez.

EXPECTATIVAS

Esperamos que éste estudio pueda servir como base para el desarrollo de investigaciones futuras que permitan encontrar un estándar de oro que confirme o descarte la presencia de ruptura prematura de membranas en pacientes en las que existe sospecha, ya que a pesar de la amplia variedad de exámenes disponibles en la actualidad ninguno ha logrado postularse como el método definitivo para el diagnóstico.

Al encontrar un estándar de oro se podrán disminuir el número de interrupciones en pacientes con embarazos pretérmino, ya que en la actualidad se procede a realización de operación cesárea en pacientes con resultados no concluyentes de las pruebas intentado prevenir posibles complicaciones maternas y/o fetales, principalmente de tipo infeccioso, sin embargo se incrementa de manera notable la morbilidad y mortalidad neonatal causada por la prematurez.

La detección oportuna también podrá disminuir el riesgo de infección materna y/o fetal ya que permitirá iniciar un tratamiento adecuado de manera temprana.

Por todo lo anterior es importante continuar esta línea de investigación hasta lograr encontrar el método definitivo de confirmación diagnóstica.

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 membranes: creatinina en fluido vaginal como marcador diagnóstico, *Rev. Ostet Ginecol Venez*, sep. 2006; 66(3)
10. 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.
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. Huber JF, Bischof P, Extreman P, Beguin F, Herrmann WL. Are vaginal fluid concentration of prolactine, alpha-fetoprotein and human placental lactogen useful for diagnosing ruptured membranes? *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 1183-5.

14. Phocas I, Sarandakou a, Kontoravdis A, Chrysscopoulos A, Zourlas PA, Vaginal fluid prolactina: a reliable marker for de diagnosis of prematurely rupturd membranaes. Comparision with vaginal fluid alpha-fetoprotein and placental lactogon. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biosl 1989; 31: 133-141.

15. Buyukbayrak EE, Turan C, Unal O, Dnasuk R, Cengizoglu B, Diagnostic power of de vaginal washing-fluid prolactin assay as an alternative method for de diagnosis of premature rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med 2004; 15: 120-125.

16. Guvenal T, Kantas E, Erselcan T, Culhaoglu Y, Cetin A. Beta-human chorionic gonadotropin and prolactin assays in cervicovaginal secretions os a predictor of preterm delivery. Int Gynaecol Obstet 2001; 75: 229-234.

17. Jotterand AD, Caubel P, Guillaumin D, Augereau F, Chitrit Y, Boulanger MC, Valeur predictive de la prolactine cervico-vaginale dans l'évaluation du risqué d'accouchement premature. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1997; 26: 95-99.

18. Leylek OA, Son gur S, Erselcan T, Cetin A, Izgic E. Cerivcovaginal wasuing prolactin assay in prediction of preterm delivery. Int J Gynaecol Obstet 1997; 59: 7-12.

19. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Principios éticos para la investigación en seres humanos, 52ª Asamblea general, Edimburgo, Escocia, 2000.

20. Ley General de salud, en su título quinto: Investigación para la salud, capitulo único, del artículo 96 al 103. (2002). Norma IMSS, 17ª ed. Editorial Porrúa.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

CUANTIFICACION DE NIVELES DE PROLACTINA Y CREATININA EN EL LAVADO CERVICOVAGINAL, COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN PACIENTES EMBARAZADAS CON SOSPECHA DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

El presente está pensado por la posibilidad de lograr una prueba que nos sirva para confirmar el diagnóstico del padecimiento y así disminuir las complicaciones maternas y/o fetales.

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 es posible utilizar los niveles de creatinina y prolactina del lavado cervicovaginal como prueba diagnóstica para confirmar la ruptura prematura de membranas en pacientes en las que existe la sospecha del padecimiento, lo cual nos permitiría realizar un diagnóstico temprano y oportuno de pacientes con esta complicación.

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

Se le colocará un espejo vaginal, y se realizará un lavado con 5 ml de solución salina, se tomará nuevamente el líquido de fondo de saco vaginal y se dividirá en 2 tubos de ensayo para posteriormente realizar la cuantificación de prolactina y creatinina en el laboratorio. La muestra será obtenida al momento de realizar la cristalografía, la cual junto con la clínica es el método diagnóstico utilizado en esta Unidad Hospitalaria.

Cuando la muestra es obtenida, usted podrá experimentar un leve dolor y/o molestia durante la 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.

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. **CUANTIFICACION DE NIVELES DE PROLACTINA Y CREATININA EN EL LAVADO CERVICOVAGINAL, COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN PACIENTES EMBARAZADAS CON SOSPECHA DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS.** Con número de registro **R-2011-3504-11** ante el comité local de investigación.

Mi participación consistirá en permitir que tomen un lavado cervico-vaginal. Me han explicado las molestias o los riesgos que puedo tener y que aportará beneficio para el estudio de pacientes con la fuente rota, también me informaron que puedo retirarme del estudio en el momento en que decida, sin repercusión en mi futura atención y estudio y tratamiento en este hospital.

México D.F. a _____ de _____ de 2011

Participante _____ Firma _____

Investigador _____ Firma _____

Testigo _____ Firma _____

Testigo _____ Firma _____

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA 3
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”**

FICHA DE IDENTIFICACIÓN				
NOMBRE:				
EDAD:				
FECHA DE RECOLECCIÓN:				
ANTECEDENTES GINECOBSTETRICOS				
FUM:	GESTAS:	P:	C:	A:
EDAD GESTACIONAL.:				
RUPTURA DE MEMBRANAS				
SI	NO	SOSPECHA		
CUANTIFICACIÓN DE PROLACTINA:				
CUANTIFICACIÓN DE CREATININA:				
FECHA INGRESO:		FECHA CESAREA O ALTA:		

NOMBRE, FIRMA Y MATRICULA DEL MÉDICO

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

		DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT
ETAPA 1	ELECCION DEL TEMA											
ETAPA 2	RECOPIACIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA											
ETAPA 3	ANÁLISIS DE LA BIBLIOGRAFIA											
ETAPA 4	REALIZACIÓN DE PROTOCOLO DE TESIS											
ETAPA 5	REVISIÓN Y CORRECCIONES											
ETAPA 6	TOMA DE MUESTRAS											
ETAPA 7	ANALISIS DE DATOS											
ETAPA 8	EVALUACIÓN DE RESULTADOS											

ANEXO 1

Maniobra de Tarnier: Consiste en realizar un tacto vaginal, desplazar la presentación hacia arriba y, al mismo tiempo, con la otra mano realizar la expresión del fondo uterino. Se considera positivo cuando se verifica que el líquido transvaginal procede de cavidad uterina.

Maniobra de Valsalva: Consiste en solicitar a la paciente que puje aumentando así la presión intraabdominal. Se considera positiva cuando durante esta maniobra se observa salida de líquido procedente de la cavidad uterina.

Cristalografía: Se obtiene líquido del fondo de saco posterior de la vagina y se deja secar en un porta-objetos. Luego se observa en microscopio óptico y se considera positivo cuando se encuentra la cristalización en hojas de helecho característica.