

Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“DETERMINACIÓN CUALITATIVA DE HORMONA
GONADOTROPINA CORIÓICA HUMANA EN CANAL VAGINAL
COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA DE RUPTURA PREMATURA DE
MEMBRANAS Vs TEST DE NITRAZINA”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

P R E S E N T A

DRA. ADRIANA ESCAMILLA NÚÑEZ

DR. VÍCTOR MANUEL FLORES MÉNDEZ

MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS Y DIRECTOR DE TESIS

MÉXICO, D.F. JULIO 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

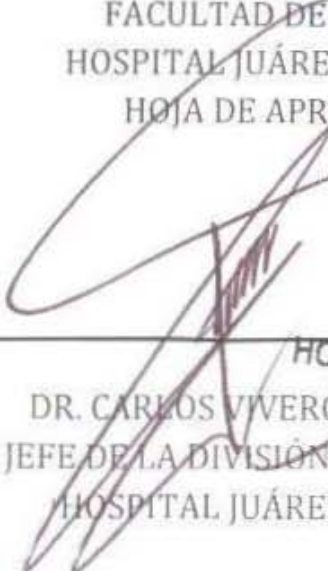
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
HOJA DE APROBACIÓN




HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
UNIDAD DE ENSEÑANZA
DR. CARLOS VIVEROS
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO


DR. JUAN JIMÉNEZ HUERTA
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA
TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA UNAM
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO


DR. VÍCTOR MANUEL FLORES MÉNDEZ
DIRECTOR DE TESIS
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

NO. DE REGISTRO: HJM 2374/14-R

**“EL HOMBRE NUNCA SABE
DE LO QUE ES CAPAZ
HASTA QUE LO INTENTA”**

CHARLES DICKENS

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por estar siempre a mi lado en este camino; nunca dejarme caer y ser mi apoyo y consuelo en cada tropiezo. Gracias por darme salud y las fuerzas que necesito a diario para continuar adelante. Pero sobre todo por haberme bendecido con una maravillosa familia que ha sido mi mayor soporte.

Gracias a mis padres, a quiénes debo todo en la vida, agradezco su cariño, comprensión, hábitos y valores. Gracias mamá, por darme tu vida, tu amor y tu ayuda en los momentos más difíciles, por tu apoyo incondicional, por tus desvelos y preocupaciones a causa mía. Gracias papá porque sin escatimar esfuerzos has sacrificado tu vida por tu familia. Te amo, te admiro y te respeto papá; gracias por tu tiempo, por ser mi fuerza en cada paso y mi mayor ejemplo. No existe forma para agradecerles ni pagarles todo lo que han hecho por mí, quiero que sepan y sientan que este logro también es suyo.

Gracias a mis hermanos por apoyarme, escucharme y aceptarme como soy.

Gracias al amor de mi vida, por motivarme, por enseñarme a buscar lo mejor en los peores momentos, pero sobre todo por estar siempre a mi lado.

A mis maestros por brindarme su apoyo, tiempo, sabiduría y enseñanzas.

Í N D I C E

TÍTULO	1
ÍNDICE	5
ÍNDICE DE TABLAS	7
ÍNDICE DE FIGURAS	8
GLOSARIO	9
ABREVIATURAS	11
RESUMEN	12
INTRODUCCIÓN	13
MARCO TEÓRICO	15
Clasificación	15
Epidemiología	16
Estructura de las Membranas Ovulares	17
Fisiología de la Ruptura de las Membranas	19
Etiología y factores de riesgo asociados	22
Diagnóstico	27
Cristalografía	29
Prueba de Nitrazina	30
Ecografía	31
Amniocentesis	31
Prueba de la Flama	31
Fibronectina Fetal	32
Alfafetoproteína	32
Diamino-oxidasa	32
Hormona gonadotropina coriónica humana	33
Manejo	34
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	44
JUSTIFICACIÓN	44

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	45
OBJETIVO GENERAL	45
Objetivos Específicos	45
HIPOTESIS	46
DISEÑO DEL ESTUDIO	46
Tamaño de la muestra	46
Metodología	46
Criterios de Inclusión	48
Criterios de no Inclusión	49
Criterios de Eliminación	49
Tamaño de la muestra	49
Variables del estudio	50
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	51
RESULTADOS	60
DISCUSIÓN	62
CONCLUSIONES	65
ANEXOS	66
REFERENCIAS	68

Í N D I C E D E T A B L A S

TABLA 1. CASOS DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS 2013 EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO	17
TABLA 2. ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN DE LAS MEMBRANAS OVULARES Y ACTIVIDAD Y DE METALOPROTEINASAS DE MATRIZ (MMP).	19
TABLA 3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS	30
TABLA 4. INTERPRETACIÓN DE pH- METRÍA.	47
TABLA 5. DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS DE ESPECULOSCOPIA	52
TABLA 6. MEDIA Y MODA PARA LA EDAD	52
TABLA 7. MEDIA Y MODA PARA LAS SEMANAS DE GESTACIÓN	54
TABLA 8. MEDIA Y MODA PARA HORAS DE RUPTURA DE MEMBRANAS.	54
TABLA 9. DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS DE PRUEBA DE NITRAZINA, HGCH Y CRISTALOGRAFIA	55
TABLA 10. DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE RESULTADOS DE PRUEBA DE NITRAZINA, HGCH Y CRISTALOGRAFIA.	56
TABLA 11. TABLA DE CONTINGENCI PARA HGCH	58
TABLA 12. TABLA DE CONTINGENCIA PARA PRUEBA DE NITRAZINA.	59
TABLA 13. ANEXOS	66
CRONOGRAMA	66
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	

Í N D I C E D E F I G U R A S

FIGURA 1. MORBILIDAD SEGÚN EDAD GESTACIONAL	14
FIGURA 2. ESTRUCTURA DE LAS MEMBRANAS CORIOAMNIÓTICAS	18
FIGURA 3. DISTRIBUCIÓN DE EMBARAZOS PRETÉRMINO Y DE TÉRMINO	51
FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN DE EMBARAZOS POR TRIMESTRE	51
FIGURA 5. DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS DE CRISTALOGRAFIA.	52
FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN DE EDAD EN FRECUENCIAS	53
FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE SEMANAS DE GESTACIÓN	54
FIGURA 8. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE HORAS DE RUPTURA.	55
FIGURA 9. DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS POSITIVOS	56
FIGURA 10. DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS NEGATIVOS	56
FIGURA 11. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE RESULTADOS POSITIVOS	57
FIGURA 12. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE RESULTADOS NEGATIVOS	57

GLOSARIO

AMNIOS. Al octavo y noveno día de desarrollo en el polo embrionario, el sincitiotrofoblasto crece aceleradamente contactando con las glándulas y vasos sanguíneos del endometrio. En su espesor aparecen espacios aislados llamados lagunas (período lacunar del sincitiotrofoblasto). En el polo embrionario, aparecen pequeños espacios entre el embrioblasto y el citotrofoblasto. Estos espacios al confluir originarán la cavidad amniótica, la cual quedará limitada por un epitelio delgado, el amnios, originado del citotrofoblasto. El amnios constituye el techo de la cavidad amniótica y se continúa con el epiblasto o ectodermo primitivo, el cual constituye el piso de la misma.

ESPECIFICIDAD. Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos.

MORBILIDAD. Proporción de personas que enferman en un lugar durante un período de tiempo determinado en relación con la población total de ese lugar.

PERÍODO DE LATENCIA. Intervalo entre la ruptura de las membranas y el inicio del trabajo de parto.

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS. Es la pérdida de continuidad de las membranas corio-amnióticas antes del inicio del parto, independientemente que se produzca antes del término, a término o después del término.

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PRE-TÉRMINO. Pérdida de continuidad de membranas corio-amnióticas antes de las 37 semanas de gestación.

SENSIBILIDAD. Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo. La sensibilidad es, por lo tanto, la capacidad del test para detectar una enfermedad.

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO. Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba.

VALOR PREDICTIVO POSITIVO. Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo puede estimarse, por lo tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos.

A B R E V I A T U R A S

ACOG. American Congress of Obstetricians and Gynecologists

ADN. Acido desoxirribonucleico.

FNT. Factor de Necrosis Tumoral.

HGCH. Hormona Gonadotropina Coriónica Humana.

IL. Interleucina.

ILA. Índice de líquido amniótico

MMP. Metaloproteinasas de matriz celular.

PG. Prostaglandina

SDR. Síndrome de dificultad respiratoria

TIMP. Inhibidor tisular de las metaloproteinasas.

UCIN. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

ZMA. Zona de morfología alterada

R E S U M E N

INTRODUCCIÓN. La Ruptura Prematura de Membranas se refiere a la ruptura de las membranas fetales previo a iniciar el trabajo de parto, y puede ocurrir a cualquier edad gestacional. Aproximadamente del 8 a 10% de los embarazos a término experimentarán Ruptura Prematura de Membranas de manera espontánea antes de que inicie actividad uterina. La Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino es definida como aquella que sucede antes de las 37 semanas de gestación y complica del 2 al 4% de los embarazos. Las membranas fetales sirven como una barrera para infecciones ascendentes; una vez rotas, la madre y el feto están en riesgo de infectarse y de otras complicaciones, que se relacionan principalmente con la edad gestacional.

OBJETIVO. Establecer a la determinación cualitativa de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana en canal vaginal como prueba diagnóstica de Ruptura Prematura de Membranas Vs Test de Nitrazina.

METODOLOGIA. Se incluyeron 81 pacientes con 21 o más semanas de gestación que acudieron a revisión al Hospital Juárez de México refiriendo salida de líquido transvaginal. La edad gestacional fue establecida por fecha de última regla y confirmada por ultrasonido. A todas las pacientes se les realizó prueba de cristalografía, prueba de nitrazina y determinación cualitativa de hormona gonadotropina coriónica humana en canal vaginal. El período de estudio fue de junio de 2013 a junio de 2014. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada prueba; tomándose como estándar de oro para diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas a la cristalografía. De la cual se reporta en la literatura una sensibilidad del 98.9% y Especificidad de 77.38%. Por último se realizó un análisis comparativo entre prueba de nitrazina y determinación cualitativa de hormona gonadotropina coriónica humana en canal vaginal.

RESULTADOS. Se analizaron 81 pacientes con edad promedio de 24 años. La sensibilidad y especificidad fueron de 94% y 76% para la prueba de determinación cualitativa de Hormona gonadotropina coriónica humana en canal vaginal respectivamente; con un valor predictivo positivo de 84.2% y valor predictivo negativo de 20%. El Test de Nitrazina tuvo una sensibilidad de 80% y especificidad de 46%; con un valor predictivo positivo de 88% y valor predictivo negativo de 31%.

CONCLUSIÓN. La determinación cualitativa de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana en canal cérvico-vaginal es una prueba diagnóstica confiable y útil, que si bien, no confirma el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas, es una buena alternativa complementaria altamente sensible para su diagnóstico, que ha demostrado además, ser igual de eficaz que la cristalografía.

INTRODUCCIÓN

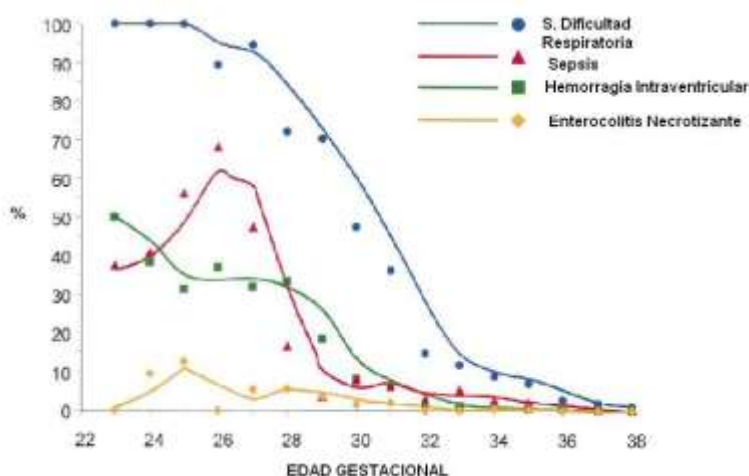
La Ruptura Prematura de Membranas es uno de los problemas más comunes y controversiales que presenta la obstetricia. Las cifras cambian de acuerdo a la literatura consultada, en el ACOG Practice Bulletin of Premature Rupture of Membranes señalan que el nacimiento pretérmino ocurre en aproximadamente el 12% de todos los nacimientos, de éstos, 30% es ocasionado por ruptura prematura de membranas (RPM). El parto pretérmino es responsable de 75% de la mortalidad y morbilidad perinatal. A pesar de los numerosos esfuerzos y estudios clínicos que se han desarrollado en este campo, la incidencia de Parto Pretérmino se ha incrementado en un 38% desde 1981. La Ruptura Prematura de Membranas complica la tercera parte de los nacimientos pretérmino. Típicamente se asocia con latencia breve entre ruptura de membranas y el nacimiento, incrementa potencialmente la infección perinatal y la compresión del cordón umbilical in útero. El manejo de la RPM tanto en mujeres con embarazos a término o pretérmino siempre genera

controversias en cuanto a su óptimo manejo y tratamiento clínico. El manejo en general depende del riesgo de infección, accidentes del cordón y de la edad gestacional. (1)

La Ruptura Prematura de Membranas pre-término se presenta como un dilema para los obstetras y neonatólogos, quienes deben decidir entre continuar la gestación para disminuir la morbilidad relacionada con la prematurez o interrumpirla para prevenir los resultados adversos maternos y fetales relacionados con la ruptura prematura de membranas. [5]. Una intervención oportuna puede estar limitada por la incapacidad de diagnosticarla, al utilizar pruebas con muchos falsos negativos y falsos positivos que resultan en un diagnóstico erróneo o retardado. (2).

El intervalo entre la ruptura de membranas y el parto usualmente es corto, y aún con manejo expectante el 50-60% de las mujeres con RPM lejos del término tiene su parto dentro de la semana siguiente a la ruptura de membranas. [5]. La frecuencia y severidad de las complicaciones neonatales dependen de la edad gestacional y la causa de la ruptura de membranas. El síndrome de dificultad respiratoria es la complicación grave más frecuente de la RPM pre-término. Otras complicaciones graves frecuentes son: la enterocolitis necrotizante, la hemorragia intraventricular cerebral y la sepsis neonatal. (FIGURA 1). A menor edad gestacional es mayor el riesgo de que ocurran complicaciones graves que conduzcan a secuelas de por vida o la muerte. (3).

FIGURA 1. MORBILIDAD SEGÚN EDAD GESTACIONAL.



MARCO TEÓRICO

La Ruptura Prematura de Membranas (RPM), se define como la solución de continuidad de las membranas corioamnióticas antes de iniciar el trabajo de parto en cualquier momento durante el período gestacional, ocurre en el 4.5-7.6% de las mujeres embarazadas. El diagnóstico correcto es lo más importante, porque se asocia con morbilidad infecciosa de la madre y el feto, prolapso de cordón, trabajo de parto y nacimiento pretérmino. El diagnóstico es sencillo cuando es evidente la salida de líquido amniótico a través del cérvix, pero es más difícil cuando existe duda en cuanto a si la ruptura ocurrió o no. La falla para identificar pacientes con ruptura prematura de membranas puede resultar en retraso para implementar medidas obstétricas. Mientras que un falso diagnóstico nos puede hacer tomar intervenciones inapropiadas tales como hospitalización o inducción del trabajo de parto. (4, 13).

Al hablar de Ruptura Prematura de Membranas se debe tener en cuenta el período de latencia, el cual es el intervalo entre la ruptura de las membranas y el inicio del trabajo de parto. Existe desacuerdo en la literatura actual sobre la duración del período de latencia, para que se hable de ruptura prematura de membranas, pero se ha sugerido que sea entre 1 y 12 horas; igualmente, se propone que se considere ruptura prolongada de membranas cuando el período de latencia sea mayor a 24 horas. (5).

CLASIFICACIÓN

La Ruptura de Membranas se clasifica en dos categorías generales: (5, 14)

- a. Ruptura Prematura de Membranas a término: después de 37 semanas de gestación.
- b. Ruptura Prematura de Membranas pre-término: antes de las 37 semanas de gestación, la cual a su vez se divide en: (5)

- **RPM lejos del término:** ruptura prematura de membranas en gestaciones de 24 a 32 semanas.
- **RPM cerca de término:** ruptura prematura de membranas en gestaciones de 33 a 36 semanas.

La Ruptura Prematura de Membranas es de naturaleza multifactorial. La inflamación y la infección coriodecidual parecen ser los mecanismos preponderantes en los embarazos pretérmino. (4). La ruptura puede producirse como resultado de varios procesos patológicos. La etiología depende mucho de la edad gestacional en la cual ocurre la RPM, y su manejo depende, en la mayoría de los casos, de la presencia de infección intrauterina, trabajo de parto avanzado o compromiso fetal. La determinación de la edad gestacional, y el conocimiento de los riesgos tanto maternos como fetales son cruciales para poder brindar un adecuado manejo y educación acerca de las posibles complicaciones materno-fetales que pueden afectar el embarazo con RPM. (2).

EPIDEMIOLOGÍA

Su incidencia varía según la literatura consultada, se reporta entre 1.6 a 21% de todos los embarazos, dependiendo de las poblaciones estudiadas. A nivel general, en promedio puede decirse, que un 10% de los embarazos son afectados por un cuadro de Ruptura Prematura de Membranas. Alrededor de 80% de los casos ocurre después de las 37 semanas, y el 20% restante se presenta en embarazos pretérmino. (1)

En lo que corresponde al Hospital Juárez de México, de 6484 revisiones obstétricas que hubo en el 2013, 217 correspondieron a Ruptura Prematura de Membranas, es decir, el 3.34%. y se distribuyeron de la siguiente manera: (TABLA 1.).

TABLA 1. CASOS DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS 2013 EN HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

	RPM PRETERMINO	RPM DE TERMINO
DICIEMBRE	7	8
NOVIEMBRE	7	10
OCTUBRE	3	6
SEPTIEMBRE	7	16
AGOSTO	3	23
JULIO	4	12
JUNIO	6	12
MAYO	12	15
ABRIL	4	5
MARZO	8	8
FEBRERO	8	20
ENERO	5	8
TOTAL	74	143

ESTRUCTURA DE LAS MEMBRANAS OVULARES

Las membranas ovulares (corion y amnios) delimitan la cavidad amniótica, encontrándose en íntimo contacto a partir de la 15-16 semanas del desarrollo embrionario, obliterando la cavidad coriónica o celoma extraembrionario. Las membranas se encuentran estructuradas por diversos tipos celulares y matriz extracelular, cumpliendo una diversidad de funciones entre las que destacan: síntesis y secreción de moléculas, recepción de señales hormonales materno y fetales, participando en el inicio del parto, homeostasis y metabolismo del líquido amniótico, protección frente a infecciones, permite el adecuado desarrollo pulmonar y de extremidades fetales, preservando su temperatura y de protección ante traumatismos abdominales maternos. (2, 12). Desde una perspectiva estructural, el corio-amnios está compuesto por ocho capas, descritas por Bourne en 1960, de las cuales cinco son parte del amnios y tres del corion. (5). La estructura se detalla a continuación:

1. El amnios se deriva del citotrofoblasto y se encuentra formado por cinco capas, la más interna, en contacto con el líquido amniótico, corresponde al **epitelio amniótico**, compuesto de células cúbicas no ciliadas, que descansa sobre una **lámina basal**, compuesta de colágeno tipo III, IV, V, laminina, nidógeno y fibronectina. La **capa compacta**, adyacente a la

lámina basal forma la principal estructura fibrosa, gracias a su contenido de colágeno tipo I, III, V y VI lo que le confiere su integridad mecánica y le da resistencia al amnios. La **capa fibroblástica**, que es la más delgada y está compuesta por células mesenquimales y macrófagos dentro de una matriz extracelular. Le sigue la **capa intermedia (esponjosa)** se ubica entre el amnios y corion, formada por proteoglicanos y glicoproteínas, además de colágeno tipo III. Las glicoproteínas hidratadas le dan una apariencia “esponjosa” y a su vez le permite al amnios deslizarse sobre el corion, que se encuentra firmemente adherido a la decidua materna. (4).

2. El corion se encuentra formado por tres capas: **capa reticular**, limitante con la capa esponjosa del amnios, formada por células fusiformes (estrelladas), colágeno tipos I, III, IV, V, VI y proteoglicanos; **membrana basal**, compuesta de colágeno tipo IV, laminina y fibronectina, **capa trofoblástica** formada por células redondas y poligonales, las que al acercarse a la decidua, amplían su distancia intercelular. (3). El corion a pesar de ser más delgado que el amnios, tiene mayor resistencia. (FIGURA 2). (TABLA 2.)

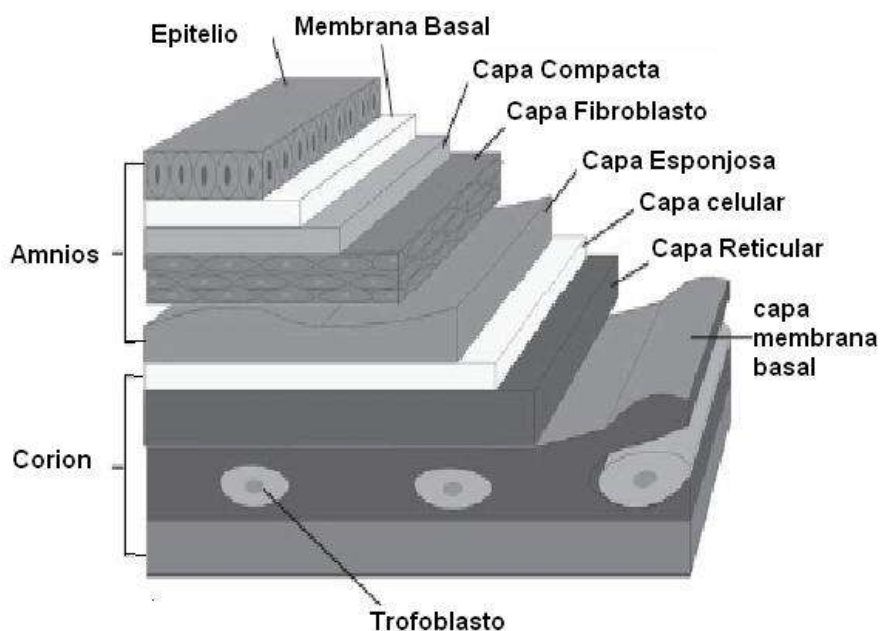


FIGURA 2. ESTRUCTURA DE LAS MEMBRANAS CORIOAMNIÓTICAS

TABLA 2. ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN DE LAS MEMBRANAS OVULARES Y ACTIVIDAD DE METLOPROTEINASAS DE MATRIZ (MMP) E INHIBIDORES TISULARES DE LAS METALOPROTEINASAS (TIMP).

CAPA	COMPOSICION DE MATRIZ EXTRACELULAR	MMP O TIMP
AMNIOS		
EPITELIO		MMP-1, MMP-2, MMP-9
MEMBRANA BASAL	COLAGENO TIPO III, IV, LAMININA, FIBRONECTINA, NIDOGENO.	
CAPA COMPACTA	COLAGENO TIPO I, III, V, VI, FIBRONECTINA	
CAPA FIBROBLASTICA	CAPA TIPO I, III, VI, LAMININA, FIBRONECTINA, NIDOGENO	MMP-1, MMP-9, TIMP-1
CAPA ESPONJOSA	COLAGENO TIPO I, III, IV, PROTEOGLICANOS	
CORION		
CAPA RETICULAR	COLAGENO TIPO I, III, IV, V, VI, PROTEOGLICANOS	
MEMBRANA BASASL	COLAGENO TIPO IV, FIBRONECTINA, LAMININA	
TROFOBLASTO		TMMP-9

FISIOLOGÍA DE LA RUPTURA DE LAS MEMBRANAS

Las membranas que se rompen prematuramente, a diferencia de las que se rompen intraparto, tienen en el sitio de contacto con el cérvix un defecto focal llamado “**zona de morfología alterada**” (ZMA). (5). Malak y cols (6) a través del estudio microscópico de membranas ovulares lograron definirla como una zona caracterizada por un engrosamiento de la capa compacta, fibroblástica, esponjosa y reticular, reflejando desorganización del colágeno, edema, depósito de material fibrinoide, con un adelgazamiento en la capa trofoblástica y decidua. Lei y cols (7) determinaron que en esta zona ocurrían fenómenos de apoptosis en epitelio amniótico, degradación de la fracción ribosomal 28s y activación de metaloproteinasas. Es probable que diferentes agentes (infecciosos, hormonales, paracrinosis, etc) activen diversos mecanismos que causen esta alteración morfológica, favoreciendo la formación de un sitio de ruptura a nivel supracervical, antes del inicio del trabajo de parto. (4).

Por lo anterior, cuando la presión intrauterina aumenta y ejerce presión sobre esta zona se produce la ruptura de las membranas. Estudios preliminares sugieren que los cambios en la ZMA, junto con una disminución de los niveles de colágeno, son más evidentes en los casos de RPM pretérmino. (5). Las teorías implicadas en el mecanismo de la ruptura de las membranas más aceptada son: sobredistensión mecánica en RPM a término e infección en RPM pretérmino, por activación de las metaloproteinasas que producen pérdida de contacto de las células de la matriz e inducen un mecanismo autocrino-paracrino a través de citoquinas inflamatorias. (5, 12).

Se ha evidenciado también que aquellas entidades que conllevan a la disminución del contenido de colágeno, alteración en su estructura o aumento en su actividad colagenolítica, se asocian con RPM, entre ellas:

1. Disminución del contenido de colágeno. Como ejemplo se encuentra aquellos embarazos que cursan con fetos afectados por el síndrome de Ehler-Danlos. Esta entidad forma parte de un grupo de enfermedades hereditarias que alteran la estructura y función del colágeno y se asocian en forma importante con RPM.(5)
2. Alteración de la estructura del colágeno. La disminución en los niveles de cobre y ácido ascórbico, en pacientes fumadoras o con déficit nutricionales, pueden contribuir a alteración de la estructura del colágeno. (5)
3. Actividad colagenolítica aumentada. La degradación del colágeno y la fibronectina es mediada por las metaloproteinasas de la matriz celular (MMP), producidas por la membrana basal, los fibroblastos del amnios y los trofoblastos del corion, y cuya acción es bloqueada principalmente por los inhibidores específicos de tejido –TIMP-. La integridad de las membranas fetales se mantiene a lo largo de la gestación debido a una combinación de la baja actividad de MMP y mayor concentración de TIMP. En el momento del parto (en

embarazos a término) o en casos de infección (en embarazos pretérmino) el equilibrio entre MMP y TIMP se altera y se produce degradación proteolítica de la matriz extracelular de las membranas fetales. La infección induce una respuesta inflamatoria materno-fetal que aumenta la producción y liberación de citoquinas inflamatorias (interleucina 1, IL-6, IL-8) y factor de necrosis tumoral, las cuales inducen producción de prostaglandinas que llevan a maduración cervical y aumento de la contractilidad miometrial. La elevación de estos mensajeros biológicos (citoquinas y prostaglandinas) son considerados marcadores de parto pretérmino y RPM. (5).

Los factores asociados con la RPM pueden incrementar la expresión de MT1-MMP, MMP-2 y MMP-3 de las membranas ovulares e inducir la expresión o liberación de MMP-9. Estos factores reducen los niveles de inhibidor tisular de las metaloproteinasas TIMP-2. MT1-MMP y bajos niveles de TIMP-2 activan MMP-2 a su forma activa. MMP-2 activo y MMP-3, junto con otras proteasas, activan MMP-9. Todas estas metaloproteinasas activas pueden degradar las proteínas de la matriz extracelular y causar la ruptura de membranas. Los factores también pueden activar la apoptosis mediada por p53 y el factor de necrosis tumoral (FNT). La acción sinérgica de todos estos factores genera un círculo vicioso de eventos que resultan en ruptura de membranas. (5).

La RPM pretérmino se ha asociado con altas concentraciones en líquido amniótico de MMP-1, MMP-8 y MMP-9. Recientes observaciones han demostrado que altas concentraciones en líquido amniótico de MMP-8, entre la semana 14 y 21 de gestación, se asocian con riesgo aumentado de RPM pretérmino. (5).

ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

La ruptura prematura de membranas es un fenómeno multifactorial. Los principales factores de riesgo descritos en la literatura se presentan a continuación:

- Infección. La infección diagnosticada con cultivo de líquido amniótico positivo como factor causal de RPM se ha descrito en 36 a 50% de los casos, porcentaje que aumenta a 75% en pacientes que inician trabajo de parto. La vía más común es la ascendente, a través del paso de microorganismos patógenos desde la vagina o cérvix, hacia decidua, corion, amnios, cavidad amniótica y feto. Sin embargo, otras vías de infección han sido descritas (hematógena, desde cavidad peritoneal, amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales, traumatismos con ingreso a cavidad amniótica). La infección periodontal materna también ha sido vinculada con parto prematuro y posiblemente con RPM. Respecto a los gérmenes que con mayor frecuencia han sido aislados de cavidad amniótica a través de cultivo de líquido amniótico se encuentran: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma omnis*, *Streptococcus* grupo B, *Fusobacterium species*, *Streptococcus viridans*, *Gardnerella vaginalis*, y otros (*bacteroides fragilis*, *bacteroides sp*, *E. Coli*, *Estafilococo aureus*, *Streptococo sp*). En 30 a 50% de los pacientes el cultivo es polimicrobiano. (4, 17, 18).

La participación de colagenasas bacterianas así como la producción de citoquinas, incluyendo interleucinas 1, 2, 6, 8, 16, factor de necrosis tumoral (FNT), proteína quimiotáctica de monocito-1 (MCP-1) por parte de monocitos, macrófagos y granulocitos activados pueden finalmente estimular vías celulares que producen parto prematuro y ruptura de membranas. El aumento de prostaglandinas (PG), principalmente PGE2 junto al producir cambios cervicales e inicio de dinámica uterina, conduce a la activación de metaloproteinasas de matriz (MMP) principalmente tipo 9, en corion y amnios. Estas MMP corresponden a una familia de proteasas dependientes de

metales (principalmente Zn) para su acción catalítica participando en la degradación del colágeno de la membrana corioamniótica. Existen también inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), los cuales regulan la acción de las proteasas. Las principales MMP relacionada a RPM son MMP-1, MMP-2, MMP-7 y MMP-9. (4). (30).

El aumento de interleucinas:

1. Activa la síntesis de PG, a través de la unión a su receptor tirosina kinasa favoreciendo la vía de las metaloproteinasas. (4)
2. Favorece quimiotaxis y activación de leucocitos (linfocitos, granulocitos, monocitos) al sitio de infección, liberando colagenasas, radicales libres (O_2^- , OH^- , H_2O_2 , HOCL, NO) produciendo peroxidación de lípidos, aumento del calcio celular, daño del ADN, activación de MMP-9, liberación de elastasa, produciendo daño de membranas. (4)
3. IL-1B, IL-6 y FNT, activan además apoptosis en las membranas ovulares. (4)

Respecto de FNT se ha observado que existirían al menos 2 isoformas (FNT-55 y FNT 75), que activarían vías celulares diferenciales (FNT-55 produciría apoptosis, FNT-75 desencadenaría respuesta inflamatoria inhibiendo apoptosis), lo que según Fortunato y Cols explicaría en parte por que pacientes presentan RPM sin trabajo de parto pretérmino y otras, trabajo de parto pretérmino sin RPM. Existen además receptores que al unirse con FNT inhiben la vía de apoptosis (receptores TRAIL R3-R4, receptor osteoprotegerina) los cuales actuarían como mecanismo regulatorio de la señal de muerte celular. (4)

La respuesta inflamatoria del huésped a la infección bacteriana puede ser otro mecanismo que confirme la asociación que existe entre la infección bacteriana y la rotura prematura de membranas

pretérmino. Las infecciones maternas o las infecciones intrauterinas localizadas podrían desencadenar el parto por medio del sistema de macrófagos en sangre materna y en la decidua. La infección bacteriana, directamente, por medio de las citoquinas, puede inducir la secreción de metaloproteinasas de matriz de los macrófago, que degradan las membranas fetales y originan su rotura. (15).

Existe una vía mediada por relaxina, que es producida en la decidua y placenta que, en ausencia de infección, activaría MMP-1, 3 y 9 a través de la estimulación del activador tisular del plasminógeno y plasmina (4)

- Distensión de las membranas. La distensión de las membranas fetales puede producir elevación de IL-8 y de la citocina llamada factor amplificador de células pre-B (PBEF), las cuales activarían las MMP, facilitando la ruptura de membranas. (4). La combinación de mecanismos que se produce al juntar el estiramiento de las membranas con el crecimiento uterino y la frecuente tensión ocasionada por contracciones uterinas y movimientos fetales, asociada a la reducción espontánea del contenido de colágeno, pueden contribuir al debilitamiento de las membranas a término, lo que coloca a la RPM de término como una variante fisiológica más que como una condición siempre patológica. (3, 17).
- Isquemia. Lesiones vasculares placentarias que producen isquemia así como hemorragia decidual y sobredistensión de la membrana corio-amniótica; también se les vincula como agentes causales de parto prematuro y RPM. Existe evidencia de que la isquemia placentaria materna favorecería la liberación de PG así como de IL-6, IL-8 tanto en la microcirculación vellositaria como en las membranas fetales desencadenando parto prematuro y RPM.(3)

- Metrorragia. La relación de metrorragia y desprendimiento prematuro de placenta normoinsera con RPM estaría dada por varios mecanismos: (3)
 1. Aumento de trombina activa MMP-1 a nivel del corion, amnios y decidua. O'Sullivan y cols han demostrado que trombina, a través de receptores activados a proteína G, desencadenan contracciones uterinas.
 2. Incremento de hierro a nivel coriodecidual (por degradación de glóbulos rojos) catalizando la conversión de H₂O₂ a OH produciendo peroxidación y daño celular.
 3. Favoreciendo el desarrollo bacteriano e infección subclínica. (4)

Además la hemorragia subcoriónica puede predisponer a RPM por separación del corio-amnios y la decidua, formación de coágulo retroplacentario y liberación de la trombina, que estimula a su vez la producción de MMP-1, MMP-3 y MMP-9, las cuales pueden degradar el colágeno, especialmente el de los tipos I y III. Los defectos en la placentación, en los cuales ocurren fallas en la transformación fisiológica de las arterias espirales, son asociados frecuentemente con RPM pretérmino. Las lesiones específicas incluyen ateromatosis, necrosis fibrinoide y trombosis de los vasos de la decidua que, en general se asocian con infección. (5).

- Coito. No se comporta como un factor de riesgo para RPM.(4)
- Tabaquismo. Este produce quimiotaxis de leucocitos, liberación de elastasa, inactivación de inhibidores de proteasas (alfa1-antitripsina), generación de radicales libres y consumo de antioxidantes. Además disminuye las concentraciones de ácido ascórbico, Zinc y Cobre lo que disminuye el colágeno tipo III y elastina, comprometiendo la integridad de las membranas ovulares. (4, 17).

La literatura sugiere que fumar más de 10 cigarros al día aumenta el riesgo de RPM entre dos y cuatro veces; no obstante, las mujeres que suspenden el cigarrillo durante el embarazo tienen el mismo riesgo que las que nunca han fumado. (5).

- Estrato socioeconómico bajo. En general, los estudios demuestran que existe asociación entre bajo nivel socio-económico bajo y nutrición inadecuada, con RPM. Un estudio realizado en Canadá evidenció que las mujeres de estrato socio-económico bajo y niveles de hemoglobina menor a 11.1 mg/L, tienen tres veces más riesgo de RPM. (RRI, 3,1 IC 95% 1,6-6) (5).
- Anomalías estructurales bioquímicas (síndrome de Ehlers-Danlos). Un estudio publicado en 2002 no mostró diferencia en la frecuencia de RPM pretérmino entre mujeres afectadas con síndrome de Ehler-Danlos; sin embargo, si el feto está afectado con este desorden genético, si se evidencia riesgo (34% vs 18%). (5).
- Patología del cuello uterino. No es claro el efecto de la cirugía cervical sobre el riesgo de RPM; se ha descrito que los procedimientos escisionales para neoplasia cervical pueden incrementar el riesgo de RPM, principalmente cuando se les realizó conización Lletz (pero no ablación) láser y Leep (Lletz 5% vs 2%, conización láser 15% vs 6% y ablación láser 5% vs 4% y Leep 3.5% vs 0.9%).(5)
- Raza. Las mujeres afro-descendientes tienen mayor riesgo de RPM pretérmino, cuando se comparan con las mujeres caucásicas (3.9% vs 1.7%). Al parecer esta asociación se debe a una predisposición genética a producir mayores cantidades de MMP-9.(5)
- Otros. Recientemente se presentó evidencia que prolactina (fetal y decidual) podría alterar la integridad estructural de las membranas ovulares a través del aumento en las concentraciones de sodio, cloro y de la osmolaridad en líquido amniótico, así como

incrementando la producción de PGE2. Hormona Paratiroidea y 1, 2-dihidroxi vitamina D3 aumentaría en fetos con RPM lo que conduciría al aumento del calcio plasmático y en líquido amniótico, estimulando la síntesis de PGE2 por membranas ovulares. (3). Además la recurrencia de RPM pretérmino es entre 6 y 13 veces mayor que si no existe el antecedente. (5, 19). Índice de masa corporal disminuido. (17).

- Estado Nutricional, particularmente con el estado de nutrición en vitamina C. la relación de vitamina C con el desarrollo de RPM, se ha sugerido debido al papel que la vitamina juega en la biosíntesis de colágena, siendo ésta el principal constituyente estructural de las membranas corio-amnióticas. Recientemente la deficiencia de vitamina C también se ha relacionado con los mecanismos que aumentan la degradación de esta proteína. (20).

Los factores mencionados pueden actuar de manera aislada o conjunta; sin embargo, la mayoría de las pacientes no expresa los factores de riesgo conocidos. (17).

DIAGNÓSTICO

La historia clínica clásica de pérdida involuntaria de líquido claro, transparente, abundante por genitales, tiene una sensibilidad del 90%. La historia clínica junto con el examen físico, es suficiente para el diagnóstico en el 53% de los casos. (6). Además del diagnóstico de la RPM, es muy importante establecer con exactitud la edad gestacional, y en caso de duda, se toma la más distante del término para decidir la actitud terapéutica.

El interrogatorio nos brinda 90% del diagnóstico y la exploración física debe incluir la altura del fondo uterino, la presentación fetal y la apreciación clínica de la cantidad de líquido amniótico.

Cualquier mujer embarazada que consulte por salida de líquido por la vagina o en quien se documente disminución en el volumen del líquido amniótico por ecografía, debe ser cuidadosamente evaluada para descartar Ruptura Prematura de Membranas. El tacto vaginal debe evitarse hasta que el diagnóstico de RPM se haya descartado, a menos que haya signos francos de trabajo de parto, ya que altera las pruebas y disminuye el período de latencia. El primer paso para hacer el diagnóstico es realizar especuloscopia con técnica aséptica, con el fin de evaluar la presencia de líquido amniótico en fondo de saco posterior y documentar la ruptura de membranas con ayuda de los test que a continuación se describen. Si el líquido amniótico no es visualizado espontáneamente, se puede provocar su salida a través del orificio cervical mediante maniobras de valsalva, pidiéndole a la paciente que tosa, o rechazando la presentación. (5).

En la especuloscopia se debe tener especial atención en las características de las secreciones genitales: meconio, sangre y el acúmulo de líquido amniótico en vagina. Si no se visualiza líquido amniótico en el fondo de saco, solicitar a la paciente que realice la maniobra de valsalva y comprimir el fondo uterino para evidenciar la salida de líquido amniótico a través del canal cervical. En caso de no poder tomar las muestras, es adecuado esperar 12 a 24 hrs para que se acumule líquido suficiente para tomar las pruebas.(11).

Se debe evaluar el estado cervical y la presencia de cordón en orificio cervical con la especuloscopia. Ante líquido purulento se debe realizar microscopia directa y cultivo del material obtenido. (11).

Se han recomendado diversas pruebas para la evaluación de la Ruptura Prematura de Membranas, pero sólo dos han trascendido: la del papel de nitrazina y la de helecho, también conocida como prueba de cristalización del líquido amniótico. (5). Cuando se combinan estas pruebas con la historia clínica, la exactitud diagnóstica alcanza el 93.1%. (11).

CRISTALOGRAFIA. También llamada “prueba de helecho” o Test de Ferning, es la más comúnmente utilizada. La secreción vaginal que se encuentra en el fondo de saco vaginal es recolectada con un aplicador de algodón estéril y extendida en una laminilla de vidrio; luego, por diez minutos como mínimo se deja secar al aire y se examina al microscopio para buscar la presencia de un patrón arborizado (helecho) que resulta de la deshidratación de las sales contenidas en el líquido amniótico. El cual es diferente al patrón que se forma cuando el moco cervical se seca, el cual es más corto y robusto. Se han reportado falsos positivos por la presencia de solución salina, moco, o cuando la laminilla no está completamente seca. (5). Se reporta en la literatura resultados falsos positivos en un 5-30%. Falsos negativos hasta del 12.9%. En su artículo: “Comparación entre dos pruebas diagnósticas de rotura prematura de membranas”, Ramírez Martínez, determinó la calidad diagnóstica de las pruebas obteniendo una sensibilidad del 98.90% y especificidad del 77.38% para la cristalografía. (las cuales utilizamos como puntos de referencia y comparación en este estudio). (7, 26, 29, 30).

En el Test de Ferning, el calentamiento con agua o fuego directo produce falsos negativos. La muestra se mantiene positiva por 2 semanas. (12).

En la cristalografía, se debe evitar tocar el moco endo-cervical para eliminar resultados falsos positivos; los resultados falsos negativos disminuyen al secar adecuadamente la laminilla. Una ventaja de esta prueba es que los resultados no varían con cambios en el pH, meconio o escasa cantidad de sangre. (11).

TEST. DE CÉLULAS DE NARANJA. La presencia de células de descamación de la piel fetal y/o unto sebáceo se tiñe de color naranja con el azul de Nilo. Extracción de líquido vaginal con pipeta estéril, colocando un portaobjetos, se aplica el colorante y se analiza al microscopio, si se objetivizan células naranja y/o cúmulos de color naranja indica membranas rotas. (26, 30).

PRUEBA DE NITRAZINA. Esta prueba se basa en el hecho de que el pH del líquido amniótico (pH 7.0 a 7.5) es significativamente más alcalino que la secreción vaginal normal (pH 4.5 a 5.5). El papel de nitrazina se tiñe de azul con pH por encima de 6. La prueba se realiza tomando una muestra de secreción de fondo de saco vaginal que se extiende en papel amarillo de nitrazina. Un cambio a color azul verdoso (pH 6.5) o a azul (pH 7.0) con mucha probabilidad sugiere la presencia de líquido amniótico. Sin embargo, pueden presentarse falsos positivos por la presencia de sangre, cervicitis, vaginitis, orina alcalina, semen o agentes antisépticos. (5, 16). Así mismo, una toma de muestra insuficiente, ruptura prolongada de membranas o cuando la pérdida de líquido amniótico es mínima puede dar resultado falsamente negativo. (12). Tiene una sensibilidad de 90.7% y Especificidad de 77.2% (6, 21, 26, 30).

Friedman y McElin identificaron tasas de falsos-positivos y falsos-negativos de 17.4 y 9.4% respectivamente con la prueba de papel de nitrazina. Y 5.8 y 12.9% respectivamente con especuloscopia. (1).

A continuación se presenta una tabla comparativa de la sensibilidad y especificidad reportada en Obstetricia y Medicina Perinatal editado por el COMEGO en el artículo 17 de Gilberto Tena Alavez que lleva por nombre Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino. (TABLA 3). (11).

TABLA 3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE RPMP (%).

MÉTODO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	EXACTITUD
CRISTALOGRAFIA	88%	94%	94%	87%	91%
NITRAZINA	89%	84%	83%	90%	87%
INTERROGATORIO	90%	89%	88%	90%	89%

ECOGRAFIA. La disminución de líquido amniótico evaluado por ecografía, como único parámetro no puede considerarse diagnóstico, deber ser acompañado de al menos otros dos puntos de sospecha (clínica, cristalización o nitrazina). (12).

La ecografía permite estimar la cantidad de líquido amniótico, el bienestar fetal, aproximar o certificar la edad gestacional y apoyar el diagnóstico de una corio-amnioítis. Se debe sospechar RPM ante oligoamnios sin patología renal fetal ni restricción en el crecimiento intrauterino u otra patología que justifique el descenso del volumen de líquido amniótico. (12).

Ayuda a confirmar la RPM, especialmente cuando la prueba de helecho o de nitrazina es dudosa. La RPM usualmente se asocia con volúmenes de líquido amniótico bajo. (5, 16).

Un índice de líquido amniótico menor a 5 cm se asocia con corio-amnioítis (OR 8,5) y con menor tiempo de latencia al parto (medias 5.5 días Vs 14.1 días). (12).

AMNIOCENTESIS. La amniocentesis puede ser usada para confirmar el diagnóstico de RPM si las pruebas anteriores son dudosas. Es considerada como “estándar de oro”. Éste es un procedimiento altamente invasivo y costoso, que requiere la infusión de 1 cc de índigo de carmín diluido en 9 ml de Solución salina estéril en la cavidad amniótica a través de una aguja de amniocentesis guiada por ultrasonido; luego se deja una compresa en la vagina durante 30 a 40 minutos que se observa teñida por el colorante. (27). Es una prueba indiscutible de confirmación de Ruptura Prematura de Membranas. El azul de metileno no se debe usar porque se ha asociado con anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia y metahemoglobinemia.(5, 14).

LA “PRUEBA DE LA FLAMA”. Consiste en aplicar un extendido de líquido amniótico en un portaobjetos y pasarlo por un mechero. Al desecarse, las proteínas se aprecian y forman una capa

blanquecina similar a la clara de huevo. Tiene un valor de predicción del 80%, pero los falsos positivos son frecuentes. (11).

La ausencia de una prueba “gold estándar”, no invasiva para el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas ha llevado a investigar marcadores bioquímicos como alternativa. Tales como **diamino-oxidasa vaginal, prolactina, alfafetoproteína (AFP), fibronectina fetal y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGFBP-1)**. (30). Sin embargo, la prolactina y la alfafetoproteína no fueron marcadores útiles para Ruptura Prematura de Membranas por la superposición en las concentraciones entre mujeres con y sin ruptura de membranas. Por otra parte, la liberación coriónica de fibronectina fetal en pacientes con membranas intactas puede también producir resultados falsos positivos. El **IGFBP-1** tiene una baja sensibilidad del 74.4% y un valor predictivo negativo del 55.6%. (1). Además, hay pocos datos que soporten su utilidad debido básicamente a sus costos. (9).

La **fibronectina fetal** (positiva > 50 ng/ml) es una prueba diagnóstica con alto valor predictivo negativo, es decir, que una paciente con alta sospecha de RPM pretérmino una prueba negativa de fFN la descarta, pero un resultado positivo no la confirma. La fFN tiene una S de 94%, una E de 97%, un VPP de 97% y un VPN de 94%. Al comparar esta prueba con las de helecho y nitrazina, para el diagnóstico de RPM en pacientes a término, tiene una sensibilidad del 98.2%, especificidad de 26.8%, VPP de 87.5% y VPN de 75%. (5)

La **alfafetoproteína** tiene una sensibilidad de 88%, una especificidad de 84%, un valor predictivo positivo de 86% y un valor predictivo negativo de 87%. (5)

La **diamino oxidasa** (DAO) tiene sensibilidad de 83%, especificidad de 95%, valor predictivo positivo de 95% y un valor predictivo negativo 84.5%. (5)

El uso rutinario de estos marcadores bioquímicos no se recomienda, debido a su alto costo, por lo que sólo deberán emplearse cuando las pruebas habituales no son convincentes. (11).

HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA- FRACCIÓN B.

Recientemente se ha evaluado la fracción beta de hormona Gonadotropina Coriónica Humana (hGC) como posible marcador de Ruptura Prematura de Membranas. La hGC se produce en el tejido trofoblástico y está presente en varios grados a nivel sérico, urinario y en líquido amniótico durante el embarazo. Entre la octava y decima segunda semanas de embarazo su concentración en la circulación materna es de 54 000 mUds; declina rápidamente y llega a su nadir a las 20 semanas de embarazo y se mantiene en 12 000 mUds durante el tercer trimestre. Por este motivo, la contaminación con sangre materna puede aumentar la concentración de β -hGC en el lavado vaginal. Investigaciones previas han establecido rangos cuantitativos en mujeres embarazadas con y sin ruptura en cada trimestre. En mujeres con ruptura prematura de membranas se ha encontrado una concentración media de 342.28 mUds/mL. Como punto de cohorte para diagnóstico de ruptura prematura de membranas en el segundo y tercer trimestre están establecido los valores de 17.10 mUds/mL.(7). Desafortunadamente, la determinación cuantitativa de hGC es costosa y consume tiempo, lo cual limita su uso. (2)

La prueba cualitativa cérvico-vaginal de hGC es un marcador útil para el diagnóstico de RPM. Se ha reportado sensibilidad de 79%, especificidad de 96% valor predictivo positivo de 95% y valor predictivo negativo de 84%.(2). Cooper y colaboradores usaron una prueba de embarazo cualitativa con umbral de detección de 25 mU/mL de β -HCGh en 52 pacientes embarazadas, 24 con ruptura de membranas y 28 sin ruptura, y obtuvieron una sensibilidad de 79% y especificidad de 96%, valor predictivo positivo (VPP) de 95% y VPN de 84%, demostrando buenos resultados. (8)

Aprobado por la FDA, **AmniSure** es un nuevo dispositivo que se basa en inmunocromatografía. Se utilizan tres anticuerpos monoclonales en la prueba para detectar alfa microglobulina placentaria tipo 1 (PAMG-1); se reporta sensibilidad de 99%. Especificidad de 88-100%. (6). La PAMG-1 es una

proteína que se expresa en la placenta y es secretada dentro del líquido amniótico. Se usa un aplicador vaginal, para toma de exudado, el cual se inserta en la vagina durante un minuto, después de tomada la muestra, se sumerge dentro del tubo con el solvente por un minuto. Una tira indicadora con el par de anticuerpos se sumerge en el tubo que contiene la sustancia extraída del aplicador por el solvente. Se retira la tira después de 5 minutos y se lee el resultado. Una línea en la región de la prueba nos indica que no hay ruptura. Dos líneas en la región de la prueba nos indica que hay ruptura. Es positiva para RPM si se encuentra en valores sobre 5 ng/ml. (6).

Las desventajas de este procedimiento son que no está disponible aún en México, es costoso, se presentan falsos negativos con sangrado transvaginal y debe realizarse antes de las 12 horas de la sospecha de RPM, además se debe mantener a cierta temperatura. (2).

En el servicio de Urgencias y Admisión Obstétrica del Hospital Juárez de México, solo se aplica la inspección simple en el examen ginecológico con maniobras de valsalva y se corrobora por cristalografía y/o ultrasonido; con lo cual en muchas ocasiones no es posible realizar un diagnóstico certero. Así, una intervención oportuna puede estar limitada por la incapacidad de diagnosticarla, al utilizar pruebas con muchos falsos negativos y falsos positivos que resultan en un diagnóstico erróneo o retardado. Por ello consideramos necesario integrar al abordaje diagnóstico pruebas más sensibles y específicas, de fácil acceso, económicas y no invasivas.

MANEJO

CONSIDERACIONES GENERALES. Dado que el principal determinante de la morbilidad y mortalidad perinatal es la edad gestacional, se le toma como punto de partida para el tratamiento. Aunque el manejo conservador ofrece un beneficio potencial para el neonato, se debe tener

presente que este beneficio solo se alcanza cuando se prolonga el embarazo lo suficiente como para disminuir la morbilidad dependiente de la edad gestacional (madurez pulmonar) y se previene la infección neonatal. La elección del manejo, conservador o agresivo, deberá fundamentarse de acuerdo al riesgo materno y fetal, a las posibles complicaciones neonatales y a la infraestructura hospitalaria disponible. (11).

¿Cómo se debe manejar inicialmente un embarazo con RPM?

En todos los pacientes con RPM se debe determinar la edad gestacional, la presentación fetal y el estado materno-fetal. Sin importar la edad gestacional, en presencia de infección intrauterina, abrupcio placentario o sufrimiento fetal, la mejor conducta es el parto. En ausencia de indicaciones para el parto, se deben obtener cultivos cervicales para *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*. También se debe analizar la necesidad de cobertura profiláctica con antibióticos para *Streptococo beta-hemolítico*. Los estudios han demostrado que si el tiempo entre el inicio de los antibióticos para el *Streptococo beta-hemolítico* y el parto es menor de 4 horas, los resultados neonatales son proporcionalmente mejores. Debido a esto, una vez que se ha tomado la decisión de manejar activamente el trabajo de parto, se debe iniciar la cobertura con antibióticos de acuerdo con previos cultivos positivos, o a los factores de riesgo si los cultivos no se han realizado anteriormente. (3).

Durante la evaluación inicial, en las pacientes con trabajo de parto, infección intrauterina, malformaciones fetales incompatibles con la vida o prueba sin estrés no reactiva, es mejor interrumpir el embarazo, independientemente de la edad gestacional. En caso de que se decida manejo conservador, considerar si se dispone de quirófano y UCIN para interrumpir el embarazo en cualquier momento. (11).

La edad gestacional se establece de acuerdo a la fecha de la última regla y al primer ultrasonido disponible. En el ultrasonido de ingreso se determina: edad gestacional, peso fetal, presencia de malformaciones mayores, presentación fetal, localización placentaria, índice de líquido amniótico (ILA), y sitio de punción para amniocentesis. La cuantificación de ILA menor a 5 c, se asocia a mayor riesgo de corioamnioítis, endometritis, sepsis neonatal de inicio temprano y período de latencia corto. Cuando la suma del volumen de los dos cuadrantes superiores es mayor a la de los cuadrantes inferiores, se incrementa en forma significativa el riesgo de meconio, alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal y el ingreso a la UCIN. (11).

¿Cuál es el manejo óptimo de RPM a término?

La monitoria fetal electrónica brinda la oportunidad de identificar fácil y oportunamente una actividad uterina temprana o compresiones ocultas del cordón umbilical.

Un estudio aleatorizado mostró que la inducción con oxitocina reduce el intervalo entre la ruptura de membranas y el parto, como también la incidencia de corioamnioítis y endometritis posparto. También demostró reducir la necesidad de antibiótico-terapia en los neonatos, sin mostrar un aumento en el índice de cesáreas o infecciones neonatales. Toda esta evidencia indica que la mujer con RPM de término, debe manejarse de manera activa, y la inducción del parto debe iniciarse después de la valoración inicial, preferiblemente con oxitocina. (3, 28).

¿Cuál es el manejo ideal en pacientes con embarazo prematuro y RPM?

Después de las 32-36 semanas de gestación, la incidencia de complicaciones neonatales por prematuridad es baja. Algunos autores recomiendan realizar pruebas de madurez pulmonar fetal en el líquido obtenido ya sea por amniocentesis o del líquido amniótico obtenido en el fórnix posterior. Si

la prueba de madurez fetal es positiva (maduro) en fetos de 32-36 semanas con RPM, se debe considerar el trabajo de parto. (3).

Los beneficios de los esteroides entre las 32 y 33 semanas de gestación no han sido determinados en las pacientes con RPM, pero su uso en este grupo de pacientes es recomendado por algunos autores. Debido al riesgo de corioamnioítis y a que el uso de esteroides para la maduración pulmonar fetal no es tan beneficioso después de las 34 semanas de gestación, se recomienda que si la RPM ocurre después de las 34 semanas se prosiga con la inducción del parto. (3).

MADUREZ PULMONAR. El objetivo del manejo conservador es prolongar el período de latencia para inducir madurez pulmonar y disminuir el SDR. Por lo tanto, la evaluación de la madurez pulmonar es crucial para tomar decisiones, ya que no tiene caso continuar con el embarazo en presencia de madurez pulmonar. La madurez pulmonar se evalúa en líquido amniótico por vagina o por amniocentesis. La recolección de líquido amniótico por vagina es fácil, confiable, repetible y habitualmente exitosa (54-100%). En el análisis de lípidos en LA obtenido por ambas vías no hubo diferencias significativas en la concentración de fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, lecitina y esfingomielina (L/E). La contaminación bacteriana no altera la prueba de L/E, pero ocasiona falsos positivos en la de fosfatidilglicerol. Es importante considerar que en embarazos menores de 34 semanas de gestación con RPM la frecuencia de fosfolípidos maduros es del 50% y la incidencia de SDR con L/E inmaduras es del 33%. (11, 26).

CORTICOESTEROIDES. La administración prenatal de corticoesteroides ha reducido significativamente la morbilidad y mortalidad perinatal. En un meta-análisis reciente, el uso de corticoesteroides durante el manejo conservador, redujo el riesgo de SDR (20% Vs 35.4%), hemorragia intraventricular (7.5% Vs 15.9%), enterocolitis necrotizante (0.8% Vs 4.6%), sin

incrementar el riesgo de infección materna (9.2% Vs 5.1%) o neonatal (7% Vs 6-6%). Desde 1994, se estableció que el esquema adecuado es: betametasona 12 mg IM, cada 24 hrs por dos dosis o dexametasona 6 mg IM cada 12 hrs por 4 dosis. (11, 21, 26).

¿Cómo se debe evaluar la mujer con RPM y manejo expectante?

El manejo expectante de la RPM consiste en reposo modificado para tratar de incrementar el volumen de líquido amniótico intrauterino, y reposo pélvico (abstinencia sexual, exámenes digitales) para minimizar el riesgo de infección. La paciente debe evaluarse periódicamente para descartar infecciones, abrupcio placentario, compresión del cordón umbilical, trabajo de parto pretérmino y en general el estado de bienestar fetal. No hay consenso generalizado de la frecuencia en que estas evaluaciones deben realizarse. Se sugiere realizar ultrasonidos periódicamente para evaluar el volumen de LA, y la monitoría fetal electrónica. (3).

Una temperatura corporal mayor de 38°C es un marcador de infección intrauterina. Algunos autores recomiendan, además de la fiebre, la presencia de otros signos como sensibilidad o dolor a la palpación uterina o taquicardia materna o fetal. La leucocitosis es un hallazgo poco específico y en ausencia de otros signos de infección puede ser debida a causas como el uso de esteroides. Un bajo índice de LA menor a 5 cc o alguna laguna vertical máxima menor a 2 cm, han sido asociados con períodos de latencia cortos, y un incremento de la mortalidad neonatal, especialmente por síndrome de dificultad respiratoria. Sin embargo, el valor predictivo de oligohidramnios para compromiso fetal es muy bajo. Varios estudios han analizado la medición del cuello uterino por ultrasonido endovaginal como predictor del período de latencia. Algunos expertos han sugerido que entre más corto es el cuello uterino, menor es el período de latencia. En un estudio reciente, se observó que la probabilidad de entrar en trabajo de parto en los primeros 7 días después de la ruptura de membranas fue de un 83% si la medida inicial (al momento de la RPM) del cuello uterino

es menor a 10 mm (comparado con 18% si el cuello mide más de 30 mm). Sin embargo el poder de este estudio fue bajo, con N=24 y 17 respectivamente. Posiblemente en un futuro se determinen mas marcadores clínicos con o sin la combinación con pruebas de ultrasonido, pero hasta la fecha no se recomienda el uso de ILA y la medida del cuello uterino como determinantes para el manejo de RPM. (3).

TOCOLISIS

El uso profiláctico de tocolíticos en pacientes con RPM pretérmino ha mostrado un incremento en el período de latencia a corto plazo, pero el uso de tocolíticos de forma terapéutica (usando tocolíticos solo cuando existen contracciones uterinas regulares) no ha mostrado ningún cambio en el período de latencia. (3).

El efecto de tocolisis con el fin de permitir la administración de esteroides y antibióticos antenatales en pacientes con RPM que presentan contracciones uterinas regulares está aún por evaluarse. Por este motivo no se pueden hacer recomendaciones en contra o a favor del uso de tocolisis en este grupo de pacientes. (3).

Hasta este momento no existen datos que confirmen que la tocolisis en la RPM pretérmino disminuya la morbilidad y mortalidad perineal. Debido a esto, y a que la infección intrauterina juega un papel importante en la patogénesis de la RPM pretérmino, algunos médicos prefieren no usarla. La única justificación sería dar tiempo suficiente (48 hrs), para que actúen los corticoesteroides en aquellas pacientes con embarazos menores de 32 semanas de gestación y sin datos de infección, sufrimiento fetal, desprendimiento prematuro de placenta normoinsera o cualquier otra contraindicación materna o fetal. (11, 21, 23, 24).

ANTIBIOTICOS.

El objetivo de administrar antibióticos durante el manejo conservador es: prevenir y tratar la infección decidual ascendente, prevenir la amnioítis y reducir el riesgo de sepsis neonatal. (11).

Si bien el empleo profiláctico de antimicrobianos cuando ocurre la RPM disminuye la frecuencia de sepsis en las etapas pre y transparto, aun persiste el riesgo de sepsis en 5 a 8% de los casos, tal vez por el hecho de haber recibido tratamiento parcial o porque es difícil valorar los signos de infección de los recién nacidos. (21).

En las últimas décadas se ha publicado un gran número de estudios acerca del uso de antibióticos con el fin de prevenir una infección corio-decidual, tratando así de prolongar el embarazo y evitar la infección neonatal en las pacientes con RPM. En meta-análisis recientes se ha propuesto el uso sistemático de antibióticos para prolongar el período de latencia y reducir la morbilidad neonatal. También se ha sugerido el no uso de la combinación de amoxicilina-ácido clavulánico, debido al aumento en la incidencia de enterocolitis necrotizante en el neonato. La unidad de investigación en medicina perinatal del Instituto Nacional de la Salud Infantil y Desarrollo Humano de los Estados Unidos (NICHD-MFMU) encontró que la combinación inicial (en las primeras 48 horas de haber ocurrido la RPM) con ampicilina y eritromicina endovenosa, seguida de amoxicilina y eritromicina oral por los siguientes 5 días, en pacientes con RPM entre las semanas 24 a 32 de gestación, reduce la incidencia de corioamnioítis y prolonga el período de latencia hasta por tres semanas, y también reduce el número de neonatos afectados por una o más complicaciones mayores (definidas como muerte neonatal, dificultad respiratoria, sepsis temprana, hemorragia intraventricular severa o enterocolitis necrotizante severa). La sepsis neonatal y la neumonía también se redujeron en el grupo de pacientes cuyos cultivos para *Estreptococo Beta-hemolítico* fueron negativos. (Las pacientes con *Estreptococo Beta-hemolítico* recibieron ampicilina por una semana y también durante el trabajo de parto). (3, 23, 24).

El uso de amoxicilina-ácido clavulánico oral, disminuye la frecuencia de parto antes de los 7 días de haber ocurrido la RPM y a su vez reduce la necesidad de oxígeno-terapia suplementaria, pero también se encontró un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de enterocolitis necrotizante (1.9% Vs 0.5%, $P=.001$) sin la prevención o reducción en la incidencia de otras morbilidades neonatales. (3).

Basados en la información que se tiene hasta el momento, se recomienda el uso por 7 días de ampicilina-eritromicina parenteral seguida de amoxicilina-eritromicina oral durante el período de latencia en pacientes con RPM pretérmino, para tratar de prolongar el embarazo y disminuir las complicaciones por prematuridad fetal. El uso de la combinación de eritromicina oral con ampicilina-ácido clavulánico en pacientes con RPM cerca del término no parece ser beneficioso y puede ser perjudicial, por lo cual no se recomienda. (3).

RPM PREVIABLE O DEL SEGUNDO TRIMESTRE. En países desarrollados han logrado disminuir considerablemente los límites de viabilidad fetal (menos de 23 semanas de gestación); sin embargo, cada centro hospitalario tiene la obligación de establecer éticamente su "límite de viabilidad fetal", es decir, la edad gestacional en la cual aún no se tiene éxito, y por lo tanto, no se les puede brindar expectativas serias de vida a la paciente. En este grupo, 50% de las pacientes desencadenan trabajo de parto en la primera semana, mientras que 22% permanecen embarazadas por lo menos un mes. Las complicaciones maternas son altas: corioamnioítis (39%), endometritis (14%), Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (3%), retención de restos placentarios y hemorragia (12%), sepsis (1%). El índice de óbitos ascienden a 15% y la hipoplasia pulmonar habitualmente es fatal. (11).

Teniendo en cuenta los hallazgos, proponemos un algoritmo de manejo de RPM previsible. La paciente debe ser informada acerca de la posibilidad de un pronóstico desfavorable de la RPM antes de la viabilidad y debe recibir apoyo emocional de la familia y del equipo médico. (22).

Para la interrupción del embarazo se utilizan altas dosis de oxitocina o prostaglandinas (misoprostol o dinoprostona) por vía vaginal para inducir el trabajo de parto.

RPM LEJOS DEL TÉRMINO: DE LA VIABILIDAD FETAL HASTA LAS 32 SEMANAS DE GESTACION. En esta etapa, el manejo conservador puede disminuir las complicaciones propias de la edad gestacional. La valoración inicial incluye: ultrasonido, PSS, PBF, citología hemática, general de orina, cultivo vaginal y de LA y pruebas de madurez fetal. En el seguimiento se buscan intencionalmente datos de infección como fiebre, taquicardia materna y fetal, abdomen doloroso y secreciones vaginales fétidas. La leucocitosis puede incrementarse transitoriamente (2 a 5 días) por el uso de corticoides, pero un incremento persistente en la cuenta leucocitaria es sugestiva de infección. El bienestar fetal se evalúa diariamente con la PSS y PBF. Dado que el reposo prolongado incrementa el riesgo de trombosis venosa, está indicado el uso de medias elásticas antitrombóticas, considerar el uso de heparina de bajo peso molecular. Como ya se mencionó, el uso de antibióticos y corticoesteroides mejora el pronóstico perinatal. Los criterios de interrupción del embarazo son: sufrimiento fetal (PSS con bradicardia, deceleraciones variables persistentes, deceleraciones tardías, o PBF menor o igual a 6), la presencia de infección o complicaciones como el Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera y el prolapso de cordón umbilical. Se recomienda interrumpir el embarazo por vía cesárea.

RPM CERCA DEL TÉRMINO: 32 A 36 SEMANAS. Cuando la RPM ocurre después de las 34 semanas el riesgo de mortalidad y morbilidad perinatal es bajo, se interrumpe el embarazo y el manejo conservador aumenta el riesgo de amnioítis (16% Vs 2%, $p=0.001$), prolonga la estancia hospitalaria (5.2 Vs 2.6 días, $p=0.006$ y disminuye el pH del cordón umbilical (7.25 Vs 7.35, $p=0.009$), sin reducir las complicaciones relacionadas a la prematurez. En ausencia de contraindicación obstétrica, se recomienda interrumpir el embarazo por vía vaginal. La inducción de madurez cervical con prostaglandinas está indicada en cérvix desfavorable. La conducción del

trabajo de parto requiere monitorización fetal intraparto. Cuando la madurez pulmonar es evidente entre las 32 y 33 semanas de gestación, poco se gana con el manejo conservador, por lo que se recomienda interrumpir el embarazo. En caso de que se sospeche inmadurez pulmonar o que no se disponga de LA para pruebas de madurez pulmonar, la opción es manejar a la paciente con vigilancia fetal estrecha, antibióticos y corticoesteroides e interrumpir el embarazo a las 48 horas, esperando el máximo efecto del medicamento. Si no se puede manejar conservadoramente, es preferible interrumpir inmediatamente el embarazo.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las pruebas tradicionales para diagnóstico de RPM, en las que se incluye la prueba de nitrazina se han asociado con frecuencia a diagnósticos erróneos, mientras que las investigaciones recientes se han dirigido a la identificación de marcadores bioquímicos los cuales hasta el momento resultan ser costosos. Por otro lado, se ha identificado en numerosos estudios a la determinación cualitativa de hormona gonadotropina corionica humana como una alternativa diagnóstica. Este estudio tiene como propósito resaltar las ventajas y desventajas que pudiera tener dicha prueba al integrarla al abordaje diagnóstico de RPM. Comparando su sensibilidad y especificidad contra la prueba diagnóstica tradicional de nitrazina.

JUSTIFICACIÓN.

Tradicionalmente, el diagnóstico de RPM se combina de varios factores, que incluyen la identificación de líquido amniótico transvaginal que posteriormente se corrobora por su examinación al microscopio, y la prueba de nitrazina. Sin embargo estos métodos se han asociado frecuentemente con falsos positivos y falsos negativos.

Por lo cual, la ausencia de una prueba “estándar de oro” para el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas resalta la necesidad de integrar al abordaje diagnóstico una prueba sencilla, útil, con alta sensibilidad y especificidad que iguale o supere a las pruebas convencionales descritas. Que tenga además por cualidad, ser de fácil acceso en cualquier centro de atención a pacientes obstétricas.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿La determinación cualitativa de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana en lavado cervicovaginal es un marcador más sensible y más específico que la prueba de nitrazina en el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas?

OBJETIVO GENERAL.

- Establecer a la determinación cualitativa de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana en lavado cérvico-vaginal como prueba diagnóstica de Ruptura Prematura de Membranas Vs Test de Nitrazina.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Demostrar de manera cualitativa la concentración de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana en lavado cérvico-vaginal en mujeres con embarazo de 21 sdg o más con Ruptura Prematura de Membranas.
- Realizar prueba de nitrazina a todas las mujeres embarazadas de 21 semanas o más de gestación con Ruptura Prematura de Membranas.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba de nitrazina en el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas.
- Determinar la sensibilidad y especificidad del test de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana como prueba diagnóstica de Ruptura Prematura de Membranas.
- Realizar un análisis comparativo entre el test de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana y prueba de nitrazina en el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas

HIPOTESIS.

La determinación cualitativa de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana en el lavado cérvico-vaginal es un marcador más sensible y más específico que la prueba de nitrazina en el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Es un estudio de tipo cohorte, comparativo, observacional, prospectivo y transversal.

METODOLOGÍA.

Se realizó un estudio de prueba diagnóstica, tipo cohorte, comparativo, observacional, prospectivo y transversal; en el que se incluyeron mujeres embarazadas con 21 semanas de gestación o más que acudieron a revisión al servicio de urgencias de gineco-obstetricia del Hospital Juárez de México en un período comprendido de junio de 2013 a junio de 2014, refiriendo salida de líquido transvaginal. Se incluyeron las pacientes en el estudio sin importar edad, número de gestas, ni horas de evolución de Ruptura Prematura de Membranas.

La edad gestacional fue establecida por fecha de última menstruación y confirmada por ultrasonido en todos los casos. Sin realizarse tacto vaginal previo a las pruebas diagnósticas. Se consideró como estándar de oro a la cristalografía, la cual se reporta en diversas literaturas con una sensibilidad de 98.90% y especificidad de 77.38%.

A todas las pacientes previo consentimiento informado se les colocó en posición ginecológica, se realizó especuloscopia (Test de Pooling), sin lubricante, para identificar:

- Estancamiento: colección de líquido amniótico en saco posterior.
- Salida de líquido transcervical con maniobra de valsalva.

La cual se registró en la hoja de captación de datos como positiva si se corroboraba la salida de líquido transcervical y como negativa en ausencia de ello.

Posteriormente se realizó la prueba de cristalografía o Test de Ferning, con un hisopo se tomó una muestra del fondo de saco posterior de la vagina que luego de colocarla en un portaobjetos se observó al microscopio. Se consideró positiva la muestra cuando se identificó la imagen típica en forma de hoja de helechos que toma el líquido amniótico al cristalizar con las secreciones vaginales. Dicha prueba fue empleada en nuestro estudio como estándar de oro debido a su alta sensibilidad y especificidad reportada en la literatura.

Enseguida se realizó pH-metría vaginal (Test de Nitrazina). Haciendo contacto del papel de nitrazina durante 15 segundos en el sitio de mayor colección de líquido y retiramos. Valoramos el resultado mediante un cambio en el color dependiendo del pH en los siguientes 5-30 segundos. Leyéndose como a continuación se indica:

TABLA 4. INTERPRETACIÓN DE pH-METRIA

COLOR	pH	INTERPRETACION
AMARILLO	5-6	MEMBRANA INTACTA
VERDE-OLIVA	6.5	MEMBRANA ROTA
AZUL	7	MEMBRANA ROTA
AZUL-NEGRO	7.5	MEMBRANA ROTA

El ph vaginal fluctúa normalmente entre 4.5-5.5, mientras que el del líquido amniótico es generalmente de 7. Las membranas ovulares están probablemente rotas si el papel señala un pH

con cambio a color azul. (Alcalinización). Tomando en cuenta posibles falsos positivos en casos de vaginosis bacteriana, cervicitis, semen, sangre y antisépticos.

Por último, se realizó un lavado cérvico-vaginal con 3 ml de solución salina estéril, se aspiró la muestra obtenida con jeringa y se agitó manualmente. Se realizó la medición cualitativa de hormona gonadotropina coriónica humana con una tira reactiva para detección de embarazo, de marca CORTÉZ DIAGNOSTICS, INC. ONE-STEP TESTS, con una sensibilidad de 25 mIU/mL. A los tres minutos se realizó la lectura, se consideró positiva para ruptura prematura de membranas cuando se presentaron dos líneas rojas, negativa cuando solo se presentó una línea y no concluyente si no apareció ninguna línea.

Los datos fueron capturados en una hoja diseñada para el estudio. A todas las pacientes se les solicitó consentimiento informado para realizar las pruebas. Las variables obtenidas se incluyeron en una base de datos y analizada con el programa estadístico SPSS versión 22 para Windows 7 Professional. Además se utilizaron fórmulas de indicadores de prueba diagnóstica para calcular sensibilidad y especificidad. Considerándose como estándar de oro para ruptura prematura de membranas a la cristalografía.

Todas las pacientes del estudio firmaron el consentimiento informado para su atención médica, donde aceptaron la exploración física y realización de las pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico y tratamiento.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Mujeres con embarazo de 21 semanas de gestación o más que refieran salida de líquido transvaginal.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Embarazo menor a 21 semanas de gestación
- Embarazo gemelar
- Embarazadas con placenta previa
- Embarazadas con duchas vaginales o tratamiento local previo por infección genital en las ultimas 72 hrs.
- Embarazadas que hayan coito vaginal en las últimas 72 hrs sin preservativo.
- Embarazadas con tacto vaginal reciente (menos de 24 hrs)

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no permitan la realización del estudio

TAMAÑO DE LA MUESTRA: 80 Pacientes

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE INDEPENDIENTE.

- **RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS**
- **DEFINICIÓN CONCEPTUAL.** Solución de continuidad de las membranas corioamnióticas previo al inicio del trabajo de parto, independientemente a la edad gestacional.
- **DEFICIÓN OPERACIONAL.** Salida de líquido transvaginal al realizar la maniobra de valsalva.
- **TIPO DE VARIABLE.** Cualitativa.

VARIABLES DEPENDIENTES

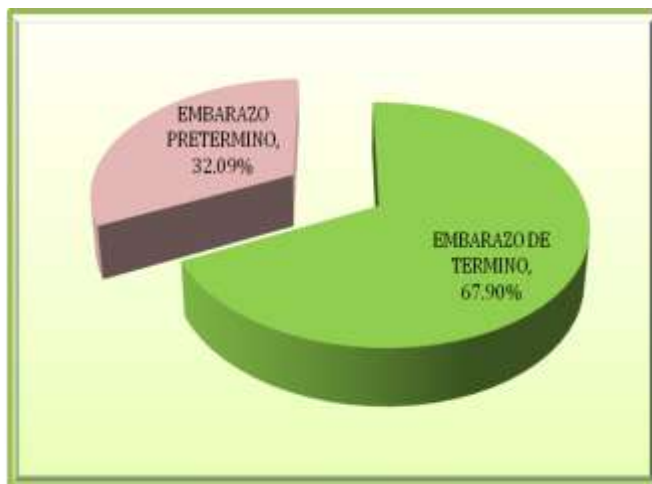
- **HORMONA GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA EN LAVADO CERVICOVAGINAL.**
- DEFINICIÓN CONCEPTUAL. Prueba diagnóstica cualitativa para ruptura prematura de membranas.
- DEFINICIÓN OPERACIONAL. Es la presencia de hormona gonadotropina coriónica humana en lavado cervico-vaginal.
- TIPO DE VARIABLE. Cualitativa.

- **TEST DE NITRAZINA**
- DEFINICIÓN CONCEPTUAL. Prueba diagnóstica cualitativa para Ruptura Prematura de membranas. Evalua el pH vaginal.
- DEFINICIÓN OPERACIONAL. Detecta la alcalinización del pH por la presencia de liquido amniótico
- TIPO DE VARIABLE. Cualitativa.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN

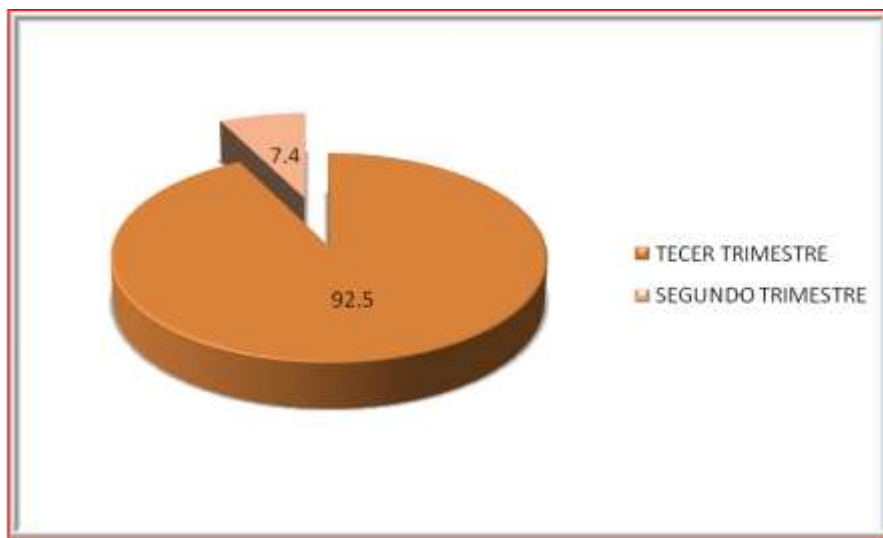
Se incluyeron en total 81 pacientes con sospecha de Ruptura Prematura de Membranas en el estudio; todas acudieron a revisión refiriendo salida de líquido amniótico. De las cuales 55 (67.9%) tenían embarazo de término y 26 (32.09%) embarazo pretérmino.

FIG. 3. DISTRIBUCIÓN DE EMBARAZO PRETÉRMINO Y DE TÉRMINO.



De las cuales, 75 pacientes tuvieron un embarazo del tercer trimestre (92.5%), y 6 pacientes del segundo trimestre (7.4%).

FIG. 4. DISTRIBUCIÓN DE EMBARAZO POR TRIMESTRE.



Sólo fue posible corroborarse Ruptura Prematura de Membranas en 63 pacientes mediante especuloscopia observándose salida de líquido transcervical con maniobra de valsalva. En 18 pacientes no fue posible corroborarse la salida de líquido mediante especuloscopia debido a la presencia de leucorrea, sangrado o simplemente no había evidencia franca de salida de líquido a simple vista. Lo cual correspondió al 77.7% y 22.2% respectivamente.

TABLA 5. DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS DE ESPECULOSCOPIA.

ESPECULOSCOPIA POSITIVA	63 PACIENTES
ESPECULOSCOPIA NEGATIVA	18 PACIENTES

FIG. 5. DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS DE ESPECULOSCOPIA.



El rango mínimo y máximo de edad fue 15 y 39 respectivamente.

La media aritmética o edad promedio correspondió a 24 años y la Moda a 21 años. Distribuidas de la siguiente manera:

TABLA 6. MEDIA Y MODA PARA LA EDAD		
	N	81
Media		24.74
Moda		21

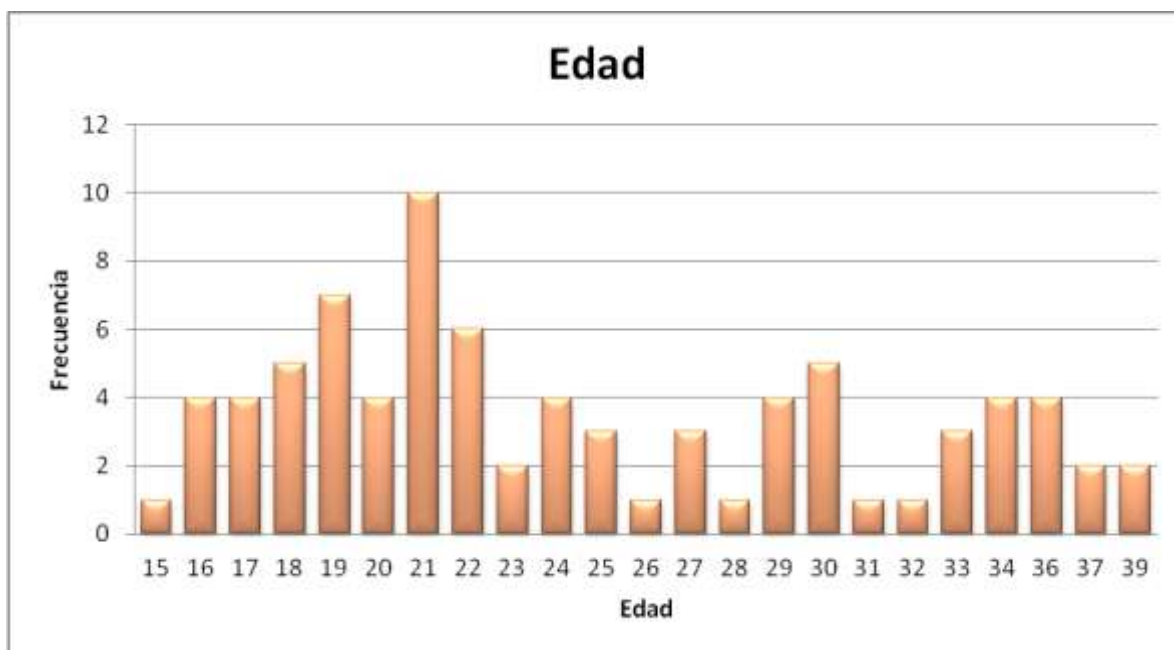
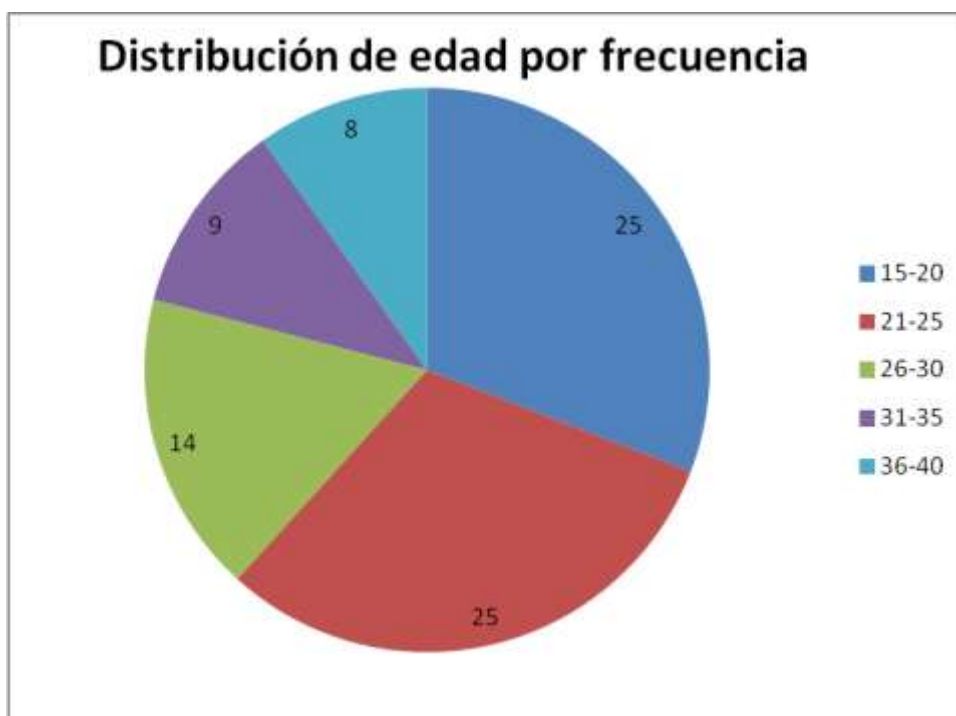


FIG. 6. DISTRIBUCIÓN DE EDAD POR FRECUENCIAS

En rangos de 5 quedo distribuida de la siguiente manera:



La media y moda para las semanas de gestación se distribuyó de la siguiente manera:

TABLA 7. SEMANAS DE GESTACION

N	81
Media	37.046
Moda	40.0



FIG. 7. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE SEMANAS DE GESTACIÓN.

La media y moda para las horas de Ruptura Prematura de Membranas fue de 6.64 y 3 respectivamente:

TABLA 8. MEDIA Y MODA DE		
HRS DE RUPTURA		
	N	81
Media		6.64
Moda		3



FIG. 8 DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE HORAS DE RPM

De las 81 pacientes que acudieron con sospecha de Ruptura Prematura de Membranas, 62 resultaron positivas con la prueba de nitrazina y 19 negativas. 76 tuvieron positiva la prueba cualitativa de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana en lavado cérvico-vaginal y en 5 resultó negativa. Por último en la prueba de cristalografía 68 fueron positivas y 13 fueron negativas.

TABLA 9. DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS DE PRUEBA DE NITRAZINA, HGCH Y CRISTALOGRAFIA

PRUEBA	POSITIVO	NEGATIVO
NITRAZINA	62	19
HGCH	76	5
CRISTALOGRAFIA	68	13

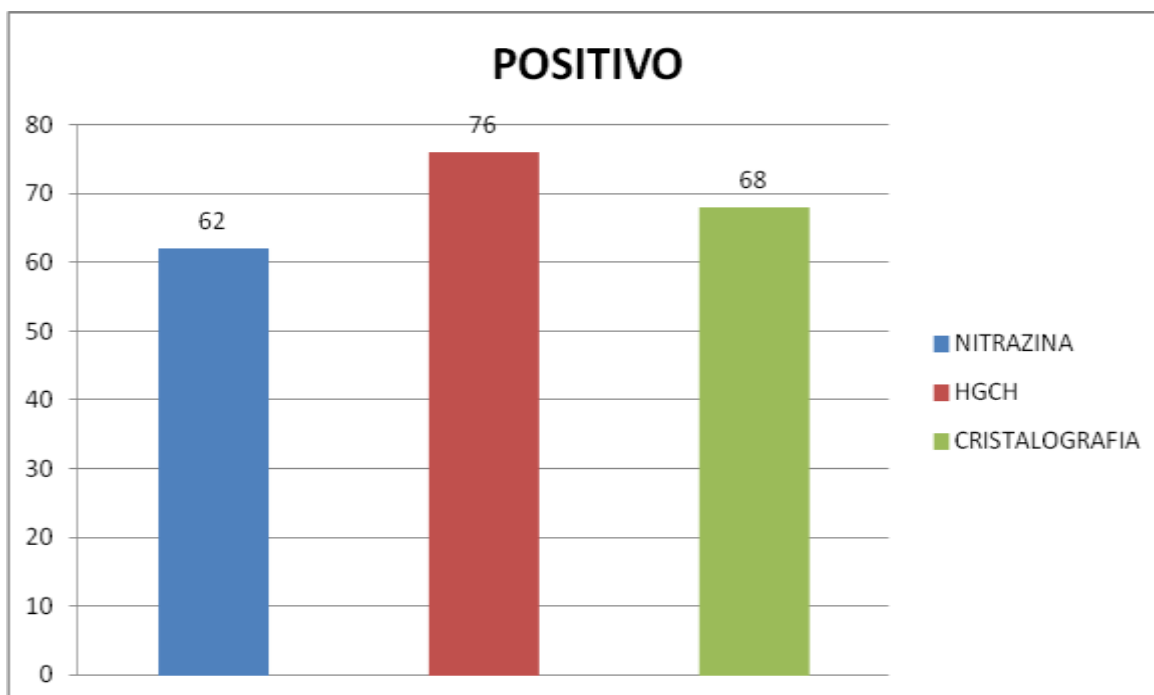


FIG. 9. DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS POSITIVOS

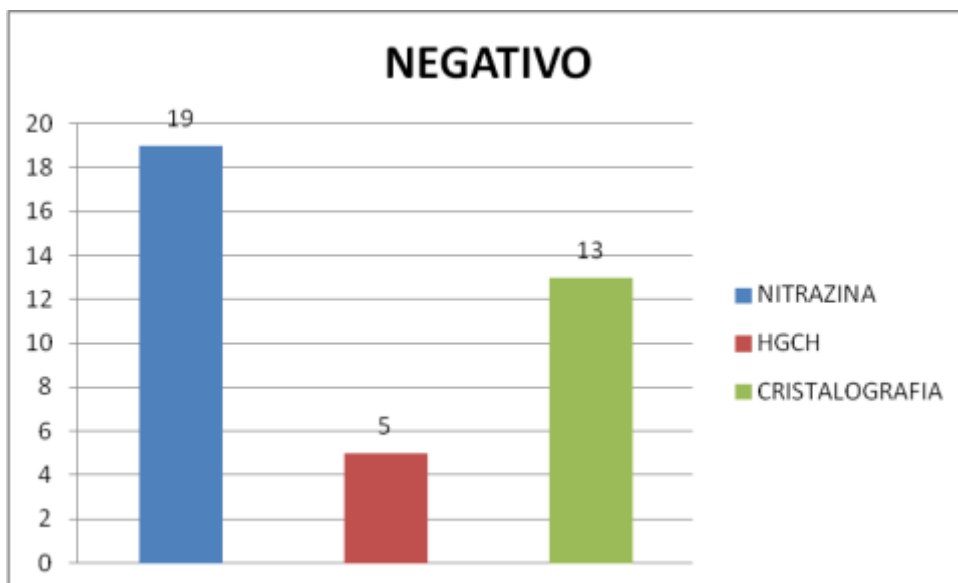


FIG. 10. DISTRIBUCIÓN DE RESULTADOS NEGATIVOS

TABLA. 10. DISTRIBUCIÓN DE PORCENTAJES DE RESULTADOS DE PRUEBA DE NITRAZINA, HGCH Y CRISTALOGRAFIA.

PRUEBA	POSITIVO	NEGATIVO
NITRAZINA	76.54%	23.45%
HGCH	93.82%	6.17%
CRISTALOGRAFIA	83.95%	16%

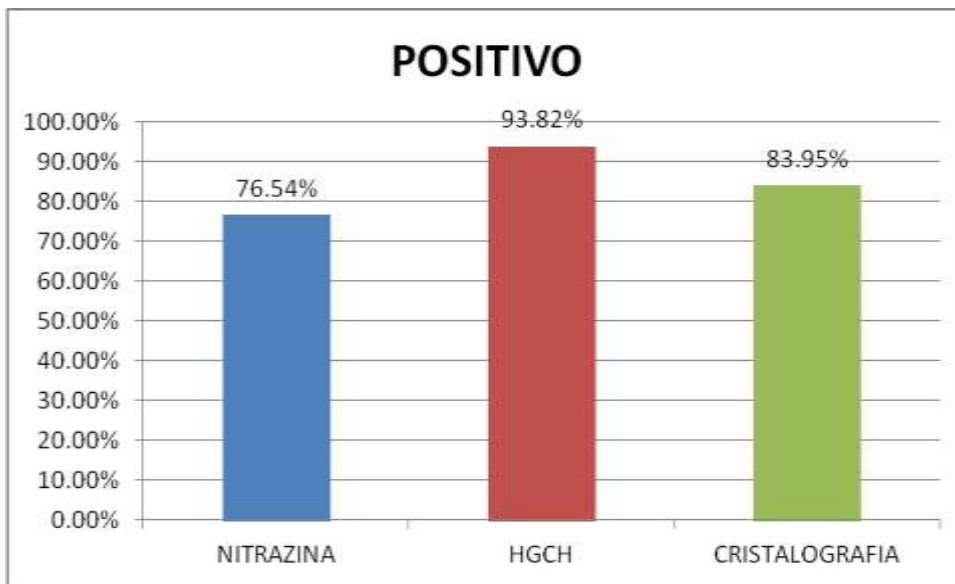


FIG. 11. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE RESULTADOS POSITIVOS

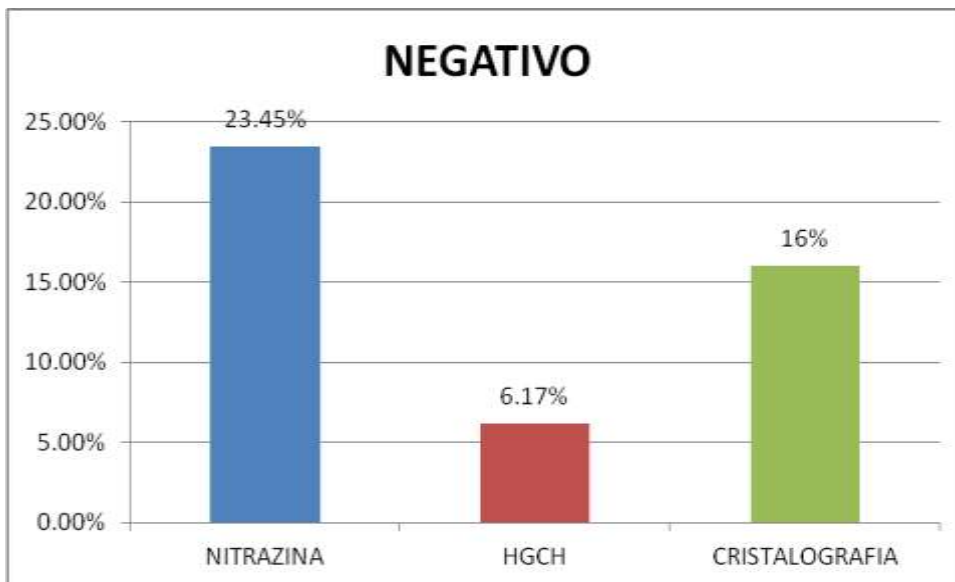


FIG. 12. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE RESULTADOS NEGATIVOS.

Del 100% de pacientes (63) en las que fue posible corroborarse RPM por especuloscopia documentada por valsava positivo, 62 resultaron positivas para prueba de nitrazina (98.41%). 76 dieron positivas con la prueba de HGCH y 68 positivos para cristalografía.

Para poder determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada prueba (Hormona gonadotropina coriónica humana y nitrazina), se elaboró una tabla de contingencia de 2x2. En ella enfrentamos el resultado de la prueba diagnóstica (en filas) con el resultado de la prueba de referencia o “estándar de oro” (en columnas) para lo cual utilizamos a la cristalografía. El resultado de la prueba puede ser correcto (verdadero positivo y verdadero negativo) o incorrecto (falso positivo y falso negativo).

TABLA 11. TABLA DE CONTINGENCIA PARA PRUEBA DE HORMONA GONADOTROPINA CORIÓICA HUMANA. CRISTALOGRAFÍA

Resultado de la Prueba HGCH	ENFERMO (+)	SANO (-)
POSITIVO 76	VERDADEROS POSITIVOS (VP) 64	FALSOS POSITIVOS (FP) 12
NEGATIVO 5	FALSOS NEGATIVOS (FN) 4	VERDADEROS NEGATIVOS (VN) 1
TOTAL 81	68	13

El análisis de su validez puede obtenerse calculando los valores de sensibilidad y especificidad con las siguientes fórmulas.

$$\text{SENSIBILIDAD} = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{64}{64 + 4} = \frac{64}{68} = 94\%$$

$$\text{ESPECIFICIDAD} = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{1}{1 + 12} = \frac{1}{13} = 7\%$$

$$\text{VPP} = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{64}{64 + 12} = \frac{64}{76} = 84.2\%$$

$$\text{VPN} = \frac{VN}{FN + VN} = \frac{1}{4 + 1} = \frac{1}{5} = 20\%$$

De la misma manera se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la prueba de nitrazina en la misma tabla de 2x2.

TABLA 12. TABLA DE CONTINGENCIA PARA PRUEBA DE NITRAZINA.

CRISTALOGRAFÍA		
Resultado de la Prueba NITRAZINA	ENFERMO (+)	SANO (-)
POSITIVO 62	VERDADEROS POSITIVOS (VP) 55	FALSOS POSITIVOS (FP) 7
NEGATIVO 19	FALSOS NEGATIVOS (FN) 13	VERDADEROS NEGATIVOS (VN) 6
TOTAL 81	68	13

$$\text{SENSIBILIDAD} = \frac{VP}{VP + FN} = \frac{55}{55 + 13} = \frac{55}{68} = 80\%$$

$$\text{ESPECIFICIDAD} = \frac{VN}{VN + FP} = \frac{6}{6 + 7} = \frac{6}{13} = 46\%$$

$$\text{VPP} = \frac{VP}{VP + FP} = \frac{55}{55 + 7} = \frac{55}{62} = 88\%$$

$$\text{VPN} = \frac{VN}{FN + VN} = \frac{6}{13 + 6} = \frac{6}{19} = 31\%$$

RESULTADOS

Se analizaron 81 pacientes que cumplieron con los criterios establecidos, con edad promedio de 24 años; con una edad mínima de presentación de 15 años y máxima de 39 años; la de mayor frecuencia en la base de datos fue de 21 años.

Cuando se analizaron las variables de edad gestacional del feto y el trimestre en el que se encontraban, se observó un predominio de Ruptura Prematura de Membranas en embarazos de término con 67.9% y tan sólo el 32% se produjo en embarazos pretérmino; de ellos 75 (92.5%) correspondió al tercer trimestre y 6 (7.4) al segundo trimestre. La edad gestacional promedio fue de 37 semanas y la que más se repitió en frecuencia fue 40 semanas de gestación. La menor edad gestacional fue 22.2 semanas y la mayor edad gestacional fue 41.2 semanas. La edad gestacional en la que más se presentó la Ruptura Prematura de Membranas fue a las 40 semanas (9.8%).

Respecto a las horas de ruptura, el promedio fue de 6.64 horas, y las horas de Ruptura de mayor frecuencia de presentación correspondió a 3 horas.

A todas las pacientes se les realizó especuloscopia corroborándose en 63 casos (77.7%) salida de líquido transcervical con maniobra de valsalva. En 18 pacientes (22.2%) la especuloscopia resultó negativa por la presencia de leucorrea, sangrado y/o simplemente no hubo evidencia franca de salida de líquido a simple vista.

De las 81 pacientes que acudieron con sospecha de Ruptura Prematura de Membranas, 62 pacientes (76.5%) resultaron positivas con la prueba de nitrazina y 19 pacientes negativas (23.4%). 76 casos (93.8) tuvieron positiva la prueba cualitativa de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana en canal vaginal y en 5 casos (6.1%) resultó negativa. Por último en la prueba de cristalografía 68 pruebas (83.9) fueron positivas y 13 pruebas (16%) fueron negativas.

Del 100% de pacientes (63 casos) en las que fue posible corroborarse Ruptura Prematura de Membranas por especuloscopia documentada por valsava positivo, 62 pacientes resultaron positivas para prueba de nitrazina (98.41%). 76 pacientes dieron positivas con la prueba de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana y 68 casos positivos para cristalografía.

Para poder determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada prueba (Hormona gonadotropina coriónica humana y nitrazina), se elaboró una tabla de contingencia ya descrita. Se consideró como estándar de oro a la cristalografía, la cual se reporta en diversas literaturas con una sensibilidad de 98.90% y especificidad de 77.38%. Se obtuvieron los siguientes resultados:

La prueba de nitrazina presentó una sensibilidad del 80%, una especificidad de 46%, un valor predictivo positivo de 88% y un valor predictivo negativo de 31%. Por otro lado para la prueba cualitativa de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana se reportó una sensibilidad de 94%, una especificidad de 76%, un valor predictivo positivo de 84% y un valor predictivo negativo de 20%.

DISCUSIÓN

La Ruptura Prematura de Membranas es uno de los problemas más comunes a los que nos enfrentamos diariamente en nuestra práctica gineco-obstétrica, su impacto radica en su gran morbi-mortalidad perinatal, principalmente en embarazos pretérmino.

Si bien su diagnóstico es sencillo cuando es evidente la salida de líquido a través del cérvix; en ocasiones su diagnóstico se torna dudoso al no lograr corroborarlo, lo cual puede resultar en intervenciones obstétricas inapropiadas. Con el reconocimiento de estas potenciales limitaciones se han evaluado diversos marcadores séricos y vaginales para la detección de Ruptura Prematura de Membranas (fibronectina fetal, alfafetoproteína, Diamino oxidasa); sin embargo estos esfuerzos han tenido un éxito limitado por su alto costo, complejidad, inaccesibilidad, baja sensibilidad y especificidad.

Tradicionalmente, el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas se ha apoyado en la asociación de varios factores, que incluyen la historia de la paciente, identificación de líquido amniótico en vagina, obteniendo un patrón que posteriormente se examina al microscopio y el test de nitrazina. Sin embargo en algunos casos, estas pruebas tradicionales se han asociado tanto con falsos positivos como con falsos negativos; lo cual refleja la necesidad de integrar a nuestro abordaje diagnóstico cotidiano, pruebas de alta sensibilidad y especificidad que afiancen nuestra ruta diagnóstica y terapéutica.

Nos es pertinente hacer énfasis que en este estudio utilizamos como prueba “estándar de oro” a la Cristalografía; esto basado en los reportes de diversas literaturas con una Sensibilidad del 98.9% y Especificidad del 77.38%.

En este estudio, tras un análisis estadístico, se resaltan las cualidades y desventajas de 2 pruebas diagnósticas para Ruptura Prematura de Membranas. La primera: EL TEST DE NITRAZINA, la cual pareándola con la prueba de cristalografía se obtuvo una Sensibilidad del 80% y Especificidad del 46%. A su vez, la determinación cualitativa de HORMONA GONADOTROPIAN CORIONICA HUMANA en canal vaginal pareada con cristalografía tuvo una Sensibilidad del 94% y una Especificidad del 76%. Lo cual nos muestra a la determinación cualitativa de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana como una prueba más sensible y más específica que el test de Nitrazina.

Por su parte, la determinación cualitativa de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana en canal vaginal resultó tener como cualidad en nuestro estudio mayor probabilidad de resultar positiva en las pacientes que realmente tenían Ruptura Prematura de Membranas, es decir mejor capacidad de “tamizaje” que como prueba confirmatoria, realzando su capacidad de detección de Ruptura Prematura de Membranas. Y aunque su probabilidad de resultar negativa en aquellas mujeres sin RPM fue menor, aún así fue muy similar a la reportada en la literatura para cristalografía (Especificidad para cristalografía = 77.38% Vs. Especificidad para HGCH = 76%).

Por otro lado, en nuestro estudio el Test de Nitrazina, tuvo un valor predictivo positivo de 88% y valor predictivo negativo de 31%. Mientras que la determinación cualitativa de HGCH tuvo un valor predictivo positivo de 84.2% y valor predictivo negativo del 20%. Lo cual refleja la baja capacidad de ambas pruebas para confirmar un diagnóstico negativo en caso de que la prueba resulte negativa.

En México se han publicado estudios con β -hCG vaginal como método diagnóstico; en el Hospital Materno Infantil de la Ciudad de Toluca, durante el año 2005, Ibarra y su grupo realizaron un estudio donde demostraron cuantitativamente la hormona gonadotropina coriónica obtenida de lavado vaginal en pacientes con sospecha de rotura de membranas; establecieron este método con una sensibilidad de 70%, especificidad de 83%, valor predictivo positivo de 80% y valor predictivo negativo de 73%.

En el año 2007, en el Centro Médico ABC, se realizó un estudio en 70 pacientes con sospecha de rotura prematura de membranas en el que se evaluaron los métodos de cristalografía, papel de nitrazina y β -hCG vaginal. Esta última tuvo una sensibilidad de 87.7, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100%, valor predictivo negativo de 65%.

En el año 2009 se publicó un estudio similar realizado en el Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala en donde se midió de manera cualitativa la β -hCG en lavado cérvico-vaginal en 149 pacientes. El resultado fue: sensibilidad 95.6%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100% y negativo de 97.8%.

En los datos de este estudio encontramos una sensibilidad superior a la reportada en los estudios previamente comentados, una especificidad similar, así como valor predictivo positivo y negativo más bajo.

CONCLUSIONES

La sensibilidad y especificidad para cristalografía (según la literatura consultada) resulta ligeramente superior a la obtenida en este estudio para la determinación cualitativa de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana; sin embargo, en nuestro estudio la determinación cualitativa de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana en canal cervicovaginal para el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas presenta ciertas ventajas: una alta Sensibilidad y buena Especificidad (superior al Test de Nitrazina), es de fácil acceso, bajo costo, fácil de realizar, no invasiva, con corto tiempo de espera para su determinación; que si bien no supera, si iguala a la cristalografía.

En nuestro estudio resultó ser una mejor prueba de “detección” que prueba “confirmatoria” la determinación cualitativa de hormona gonadotropina coriónica humana en canal vaginal. Obtuvimos que dicha prueba es más sensible y más específica que la prueba de nitrazina.

Ambas pruebas tuvieron un alto valor predictivo positivo pero muy bajo valor predictivo negativo; lo cual refleja la baja probabilidad de que ambas pruebas resulten negativas cuando se apliquen en pacientes sin Ruptura Prematura de Membranas. Pero su similar capacidad para resultar positivas en aquellas pacientes que realmente tengan esta condición. Es decir, en caso de que ambas pruebas resultaran positivas lo confirma, pero en caso de que resulten negativas no elimina ni excluye que la paciente tenga realmente Ruptura Prematura de Membranas.

La determinación cualitativa de HGCH en canal cervicovaginal es una prueba confiable y útil que si bien no confirma el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas, si es una alternativa complementaria altamente sensible para su diagnóstico, que además ha demostrado ser igual de eficaz que la cristalografía y superar en sensibilidad y especificidad a la prueba de nitrazina.

ANEXOS.

TABLA 13. HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS

NO. PACIENTE	EXP	EDAD	SDG	Hrs DE RUPTURA	ESPECU LOSCOPIA	CRISTALOGRAFIA	NITRAZINA	HGCH

TABLA 14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

JUNIO 2013	JULIO 2013	AGOSTO 2013	SEPTIEMBRE 2013	OCTUBRE 2013
Recolecc. Datos	Recolecc. Datos	Recolecc. Datos	Recolecc. Datos	Recolección de datos

NOV 2013	DIC 2013	ENERO 2014	FEB 2014	MARZO 2014	ABRIL 2014	MAYO 2014	JUNIO 2014	JULIO 2014
RECOLECC DATOS	RECOLECC. DATOS	RECOLECC DATOS	RECOLECC. DATOS	REV PROTOCOLO	REV PROTOCOLO - REGISTRO	REV PROTOCOLO	ANALISIS ESTADISTICO	RESULTADOS Y ENTREGA DE INFORME FINAL

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
CONSENTIMIENTO INFORMADO
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

**“DETERMINACIÓN CUALITATIVA DE HORMONA GONADOTROPINA CORIÓICA
HUMANA EN CANAL VAGINAL COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA DE RUPTURA
PREMATURA DE MEMBRANAS Vs TEST DE NITRAZINA”**

México, D.F. a ____ de _____ del 20____ .

Yo _____ autorizo a los médicos Víctor Manuel Flores Méndez/ Adriana Escamilla Núñez para que me incluyan en el protocolo denominado “Determinación Cualitativa de Hormona Gonadotropina Coriónica Humana en el canal vaginal como prueba diagnóstica de Ruptura Prematura de Membranas Vs Test de Nitrazina”.

Reconozco que se me ha proporcionado información amplia y precisa de las pruebas diagnósticas que se me realizarán dentro de las instalaciones del Hospital, con la finalidad de corroborar o descartar Ruptura Prematura de Membranas. He comprendido los beneficios, riesgos y complicaciones de cada una de las pruebas y se me han resuelto las dudas que tengo acerca de las mismas. Los acepto por mi libre voluntad y sin haber sido sujeta de ningún tipo de presión de acuerdo a los principios del Consentimiento Informado (NOM-168-SSA1-1998 del expediente clínico), incisos 4.2 y 10.1 al 10.1.1.4.

SERVICIO: _____ NO. EXP. _____ CAMA: _____

DIAGNÓSTICO: _____

PROCEDIMIENTO: _____

FIRMA O HUELLA DIGITAL DEL PACIENTE/TUTOR: _____

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DE TESTIGO(S): _____

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bria, Mercer. *Premature Rupture of Membranes*. ACOG PRACTICE BULLETIN. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. April 2007. Number 80. P. 964-976.
2. Méndez González, José Antonio; Aguirre Ramos, Gustavo; Alvarez Valero Rolando. *Hormona Gonadotropina Coriónica Humana vaginal versus cristalografía y papel de nitrazina para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas*. Anales Médicos Asociación Mexicana Centro Médico ABC. Medigraphic. 2007. Vol. 52. Núm. 1. P. 22-26.
3. Poblete, J. Andres; Carvajal, Jorge. *Rotura Prematura de Membranas*. ACOG. Obstetricia. Capítulo 12. P. 279-285.
4. Rivera, René; Caba, Fresia; Smirnow, Marcia. *Fisiopatología de la Rotura Prematura de las Membranas ovulares en embarazos de pretérmino*. Rev Chil Obstet Ginecol. 2004. 69(3). P. 249-255.
5. Amaya Guio, Jairo; Gaytan Magda. *Ruptura Prematura de Membranas*. Obstetricia Integral. Siglo XXI. 2010. P. 122-146.
6. Muñoz Salazar, Hernán; Germain Aravena, Alfredo; Insunza Figueroa, Alvaro. *Rotura Prematura de Membranas*. Guía Perinatal 2013. P. 220-228.
7. Ramírez Martínez, Jenny Judith; Soria López, Juan Antonio; Ambriz López, Roberto. *Comparación entre dos pruebas diagnósticas de rotura prematura de membranas*. Ginecol Obstet Mex. 2012. 80(3)-P. 195-200.
8. Aguilar Bustos, Lionel; Rodríguez Aguíñiga, Gerardo; Pardo Morales, Rosa Virgen. *Sensibilidad y especificidad de la detección cualitativa de β -HCGh en el lavado*

- cervicovaginal para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas. Archivos de investigación materno infantil. 2013. Vol V. P. 41-46.
9. Kim, Young-Han; Park, Young-Won; Kwon, Han-Sung. *Vaginal fluid β -human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes.* Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2005;84. P. 802-805.
 10. Bahasadri, Shohreh; Kashanian, Maryam; Khalili, Shokoufeh. *Evaluation of vaginal fluid β -human chorionic gonadotrophin for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes.* The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. April 2013. Vol 39. No. 4. P. 777-782.
 11. Tena Alavez, Gilberto; Arechavaleta Velasco, Fabián. Obstetricia y Medicina perinatal. Artículo 17. *Ruptura Prematura de Membranas pretérmino.* Tomo I. 1ª edición. Editorial COMEGO. 2006. P. 173-185.
 12. López D'Amato F; Andina E; Laterra E. *Recomendaciones para el manejo de la Rotura Prematura de Membranas.* Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. 2006. Vol. 25. Num 4. P. 172-177.
 13. López Osma, Fernando Augusto; Ordoñez Sánchez Sergio Alexander. *Ruptura Prematura de Membranas Fetales: de la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la Enfermedad.* Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2006. Vol. 57. No. 4. P. 279-290.
 14. *Rotura prematura de membranas. Protocolos SEGO.* Progresos de Obstetricia y Ginecología. 2004. Vol. 47. Num. 5. P- 84-88.
 15. Furman Boris; Shoham Vardia Ilana; Bashiri Asher. *Significación clínica y resultado de la rotura prematura de membranas pretérmino: estudio basado en la población.* European

- Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. España. 2001. Vol. 1. P 122-129.
16. Cardozo Romina. Guía de Práctica Clínica. Osecac. 2002. P 1-15.
 17. Morgan Ortiz, Fred; Gómez Soto, Yamel; Valenzuela González Irela del Refugio. *Factores sociodemográficos y obstétricos asociados con rotura prematura de membranas*. Ginecol Obstet Mex. 2008. Vol. 76. Núm 8. P. 468-475.
 18. Mejía W; Castillo R; Vásquez D. *Ruptura prematura de membranas ovulares, complicaciones y condiciones en el recién nacido*. Rev Med Dom. 2000. Vol. 61. No.3. P. 191-193.
 19. Brimary, Carolina; Pérez Rosado, Pamela; Espinosa Heidy. *Determinación de factores de riesgo de ruptura prematura de membranas ovulares en embarazadas que asisten al servicio de obstetricia, Hospital Maternidad Nuestra Señora de la Altagracia*. RevMed Dom. 2011. Vol 72. Num. 2. P 11- 13.
 20. Pfeffer Frania; Lobaton Raquel; Reyes Leticia. *Ruptura Prematura de las membranas corioamnióticas. Valor predictivo del estado de nutrición en vitamina C y la infección*. Perinatol Reprod Hum. 2002. Vol. 16. P. 4-9.
 21. Nava Salgado, Daniela; Escobar, Vianey. *Ruptura Prematura de membranas y sepsis en recién nacidos de término*. Revista Mexicana de Pediatría. 2009. Vol. 76. Núm. 5. P 205-208.
 22. M. Medina Tanya; Hill Fuente Asheley. *Diagnóstico y manejo de Rotura Prematura de Membranas*. Am Fam Physician. 2006. Vol. 73. P. 659-664.
 23. Doren Adriana; Carvajal Jorge. *Alternativas de manejo expectante de la rotura prematura de membranas antes de la viabilidad en embarazos únicos*. Rev Chil Obstet Ginecol. 2012. Vol 77. Num 3. P 225-234.

24. López D. Amato; Andina E; Laterra C. *Recomendaciones para el manejo de la Rotura Prematura de Membranas*. Rev Hosp Mat. Inf. Ramón Sarda. 2006. Vol. 25. Num. 4. P172-177.
25. Riveros Julio. *Resultados perinatales en la rotura prematura de membranas*. Rev. Nac. Itauguá. 2011. Vo.3. num. 1. P.2-13.
26. Leoni, Carlos; Gatti, Roberto; Suárez Gabriel. *Guía de FEMI: Rotura Prematura de Membrana*. 2004.
27. Guevara Zambrano, Ana María; Vergara Pérez María Isabel. *Amnioinfusión con índigo carmín en sospecha de ruptura prematura de membranas ovulares pretérmino. Serie de casos*. Revista colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2007. Vol. 58. Num. 3. PP. 237-242.
28. Día Martín María. *Rotura Prematura de Membranas*. Empresa Pública Hospital Costa del Sol. 2010. Ed. 2. P. 1-11.
29. García Moniltón, Josefina. *Ruptura Prematura de Membranas: incidencia, diagnóstico y manejo en un hospital maternidad*. Rev. Med. Dom. 1994. Vol. 55. Num. 2 pp 117-118.
30. Lugunes Botell ,Miguel; Ramírez Bermúdez, Marieta. *Rotura prematura de membranas, aspectos de interés para la atención primaria de salud*. Revista cubana de Medicina General Integras. 2010. Vol 26. Num 4. P.