



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO  
SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**“HORMONA GONADOTROPINA CORIÓICA HUMANA  
EN EL LAVADO CERVICOVAGINAL VERSUS  
CRISTALOGRAFÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE  
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS”**

**TESIS DE POSTGRADO**

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

P R E S E N T A :

**DR. AZCARY VÁZQUEZ TINAJERO**



**DR. JUAN JIMENEZ HUERTA**  
ASESOR DE TESIS

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

Dr. Guillermo Hernández Valencia  
Titular de la Unidad de Enseñanza

---

Dr. Juan Jiménez Huerta  
Profesor titular del Curso Universitario  
Jefe de Ginecología

---

Dr. Juan Jiménez Huerta  
Rodríguez  
Asesor de Tesis

---

Dr. José María Tovar  
Asesor Estadístico

---

Azcary Vázquez Tinajero  
Investigador

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a DIOS por guiarme siempre en mi camino.

Gracias a mis padres porque sin ellos se que no estaría aquí.

Un agradecimiento a todas las personas que han influido en mi formación como médico y especialista. Gracias a todos mis maestros de este gran Hospital Juárez de México ya que de cada uno de ellos me llevo lo mejor que me pudieron dar que es su enseñanza.

Un especial agradecimiento a los Doctores Juan Jiménez Huerta, Miguel Ángel Ambriz Morales y Antonio Gutiérrez Ramírez por todo su apoyo, confianza, comprensión e interés por ser de mí un mejor ginecoobstetra.

Gracias a ti Paty, porque desde que estoy a tu lado todo ha sido mejor.

## DEDICATORIA

Para ti Paty, porque siempre has sido y eres mi motivación para seguir adelante.

A mis padres Irineo y Juanita que con su ejemplo y apoyo he logrado terminar esta etapa de mi vida.

A mi hermana Lorena que siempre ha estado en los momentos más difíciles de mi vida y que con su apoyo todo ha sido más fácil.

---

## ÍNDICE

<b>Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>Marco Teórico.....</b>	<b>2</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>28</b>
<b>Pregunta de Investigación.....</b>	<b>28</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>28</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>29</b>
<b>Tamaño de la muestra.....</b>	<b>29</b>
<b>Diseño del estudio.....</b>	<b>30</b>
<b>Material y Métodos.....</b>	<b>30</b>
<b>Hoja de Captación de datos.....</b>	<b>32</b>
<b>Descripción operativa del estudio.....</b>	<b>33</b>
<b>Consentimiento Informado.....</b>	<b>35</b>
<b>Análisis e Interpretación de los Resultados.....</b>	<b>36</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>47</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>48</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>50</b>

## INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de membranas fetales (RPM) se define como aquella que ocurre antes de haberse iniciado el trabajo de parto; puede ser previa a la semana 37 de gestación en cuyo caso recibe el nombre de ruptura prematura de membranas pretérmino, la cual aumenta la morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal.

La evidencia actual sugiere que la RPM es un proceso multifactorial que puede ser afectado por factores bioquímicos, fisiológicos, patológicos y ambientales. Gracias a la identificación de las metaloproteinasas de la matriz, los inhibidores de tejido de metaloproteinasas y sus posibles mecanismos de acción se ha llegado a un mayor grado de comprensión de la fisiopatología de la enfermedad.

Distintos factores han sido asociados con la ruptura prematura de membranas, siendo, hasta ahora, la infección intraamniótica la única causa reconocida de prematuridad y de posible causa de ruptura prematura de membranas.

Gracias a muchos estudios realizados en los últimos años, que han investigado distintos componentes fetales, maternos y de líquido amniótico que pudieran ser utilizados como marcadores tempranos, existe un futuro promisorio en la detección temprana de la misma y de sus complicaciones.(1)

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 es necesario realizar nuevas pruebas más sensibles y específicas de fácil acceso, económicas y no invasivas para su diagnóstico como lo es la detección vaginal de hormona gonadotropina coriónica humana.

## MARCO TEÓRICO

### Gonadotropina coriónica humana (HCG)

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

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

Ya hacia la segunda semana, tiempo que tarda el producto gestacional en viajar desde el oviducto hasta la cavidad uterina ocurre la implantación.

Después de unas cuantas horas de implantado el blastocisto, el trofoblasto comienza a invadir el estroma endometrial, y se divide en dos partes:

- Citotrofoblasto: proliferación de células mononucleadas (Langerhans), parte interna.
- Sincitiotrofoblasto: consiste en una capa externa de células multinucleadas, que tienen la especial característica de producir un péptido hormonal: la gonadotropina coriónica humana.

A medida que el blastocisto invade el estroma endometrial, las células epiteliales de la placenta van cubriendo los espacios por donde el sincitiotrofoblasto va proliferando; estos son los espacios lacunares.

Los sinusoides (vénulas) placentarios son invadidos por el trofoblasto, extravasando la sangre dentro de los espacios lacunares, formando un espacio intervelloso, e iniciando lo que se llamara circulación feto-placentaria.

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

La HCG es una glicoproteína con actividad biológica muy similar a la de la hormona luteinizante (LH), que actúan ambas a través del receptor de HCG-LH de la membrana plasmática. La HCG se produce casi exclusivamente en la placenta, pero también se sintetiza en los riñones del feto y se puede producir la subunidad beta o la molécula íntegra de HCG en varios tejidos fetales. (3)

La HCG tiene un peso molecular de 36 000 a 40 000d es la glucoproteína con el más alto contenido de carbohidratos (30%) de cualquier hormona humana. El componente glúcido, y en especial el ácido siálico terminal, protege a la molécula de su catabolía. La vida media plasmática de 36 horas de la HCG íntegra es mucho mayor que la de 2 horas de la LH.

La molécula de HCG está constituida por 2 subunidades disímiles designadas alfa (92 aminoácidos) y beta (145 aminoácidos) en enlace no covalente. Se mantienen unidas por fuerzas electrostáticas e hidrofóbicas que pueden vencerse in vitro. Las subunidades aisladas no pueden unirse al receptor de LH y, por tanto carecen de actividad biológica.

Esta hormona tiene relación estructural con otras tres glucoproteínas (LH, FSH y TSH). La secuencia de aminoácidos de las subunidades alfa de esas cuatro glucoproteínas es idéntica. Las subunidades beta, si bien comparten ciertas similitudes, se caracterizan por tener secuencias distintas de aminoácidos. La recombinación de una subunidad alfa y una beta de las cuatro hormonas glucoproteicas origina una molécula con actividad biológica, característica de la hormona de la que se obtuvo la subunidad beta. (4)

La síntesis de las cadenas alfa y beta de la HCG tiene regulación separada. Un solo gen localizado en el cromosoma 6 codifica la subunidad alfa de las cuatro hormonas glucoproteicas, HCG, LH, FSH y TSH. Hay siete genes separados en el cromosoma 19 para la familia B-HCG y uno B-LH. Seis de esos genes codifican B-HCG y uno B-LH, pero sólo tres de los genes de B-HCG se expresan en concentración significativa. Las subunidades alfa y beta de HCG se sintetizan ambas como precursores de mayor peso molecular, que se fragmentan por la acción de endopeptidasas microsómicas. Una vez ensamblada la HCG íntegra, la molécula se libera rápido de la célula por exocitosis en gránulos secretores. (5)

El origen de la HCG parece variar dependiendo del tiempo de gestación. Antes de las cinco semanas de gestación se observa expresión de la HCG en las células del sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto. Más adelante en la gestación, cuando las cifras séricas maternas alcanzan el máximo, se produce HCG casi de modo exclusivo en el sincitiotrofoblasto. Las cantidades de mRNA de HCG para las subunidades alfa y beta en el sincitiotrofoblasto del primer trimestre son mayores que a término. (5)

La molécula íntegra de HCG es detectable en el plasma de embarazadas casi siete a nueve días después de la secreción súbita máxima de LH que precede a la ovulación. Por tanto la HCG entra en la sangre materna en el momento de la implantación del blastocisto. Su concentración sanguínea aumenta rápido, con duplicación cada 2 días, y se alcanzan cifras máximas entre 8 y 10 semanas de gestación. Se observan fluctuaciones apreciables en la concentración de HCG plasmática en el mismo día y se han acumulado pruebas de que la secreción de hormonas proteicas por el trofoblasto es episódica.

Las cifras máximas alcanzan casi 100 000 mUI/ml entre los días 60 y 80 después de la última menstruación. A partir de las 10 a 12 semanas de gestación las cifras séricas maternas declinan, y se alcanza un nadir cerca de las 20 semanas. Las concentraciones plasmáticas se mantienen en esa baja cifra por el resto del embarazo.(6)

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

La concentración de HCG en orina materna también puede vigilarse y está constituida por una variedad de productos de fragmentación. La principal forma de HCG en la orina es el producto terminal de fragmentación de la hormona, el fragmento medular beta. Sus concentraciones siguen el mismo patrón general que en el plasma materno y alcanzan el máximo a las casi 10 semanas. No obstante es importante reconocer que el llamado anticuerpo para la subunidad beta utilizado en la mayor parte de las pruebas de embarazo reacciona tanto con la HCG íntegra, su principal forma plasmática, como fragmentos de HCG, su principal forma urinaria. En la siguiente tabla se muestra una relación de las semanas de gestación con su correspondiente valor aproximado de HCG subunidad beta sérico.

<b>SEMANAS DE GESTACIÓN</b>	<b>RANGO mIU/ml.</b>
3 –4	9 -130
4 – 5	75 – 2,600
5 -6	850 –20,800
6 – 7	4,000 –100,200
7 – 12	11,500 –289,000
12 –16	18,300 – 137,000
16 –29	1,400 – 53,000
29 –41	940 – 60,000

A veces se encuentran cifras plasmáticas mucho mayores de HCG en embarazadas con fetos múltiples o con uno solo que padece eritroblastosis resultante de la isoimmunización materna para el antígeno D. Las cifras de HCG en plasma y orina pueden aumentar de manera notoria en mujeres con mola hidatidiforme o coriocarcinoma. Se encuentran cifras relativamente mayores de HCG plasmática en el segundo trimestre en mujeres portadoras de un feto con síndrome de Down y ese hallazgo se utiliza en pruebas de detección bioquímica. No se conoce el motivo pero se ha especulado que la placenta en esos embarazos es menos madura en comparación con la de fetos normales. Se encuentran cifras relativamente menores de HCG en plasma en presencia de embarazos ectópicos y de un aborto espontáneo inminente. (7)

La GnRH placentaria posiblemente participa en la regulación de la síntesis de HCG. Tanto GnRH como su receptor se expresan en células del citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto. La administración de GnRH aumenta las cifras circulantes de HCG y las células del trofoblasto en cultivo responden al tratamiento con GnRH aumentando la secreción de HCG. La producción hipofisiaria de GnRH también es regulada por las concentraciones de inhibina y activina. En células placentarias en cultivo, la activina estimula la inhibina reprime la producción de GnRH y HCG, lo que apoya la participación de esas sustancias. (2,7)

La función biológica mejor conocida de HCG es la llamada de rescate y conservación del cuerpo amarillo, o sea, la continuación de la producción de progesterona. Se ha encontrado que la vida media de producción de progesterona por el cuerpo amarillo durante el ciclo menstrual pudiese prolongarse tal vez dos semanas mediante la administración de HCG, una acción que provee apenas una explicación incompleta de su participación fisiológica en el embarazo. La concentración plasmática máxima de HCG se alcanza bastante después que ha cesado la secreción de progesterona por el cuerpo amarillo estimulado por la HCG. De manera específica, la síntesis luteínica de progesterona empieza a declinar a las casi seis semanas de gestación a pesar de una producción continua y creciente de HCG. (4,7)

Ocurre estimulación de la glándula tiroidea materna por HCG. En algunas mujeres con mola hidatidiforme o coriocarcinoma a veces hay manifestaciones bioquímicas y clínicas de hipertiroidismo, que durante un tiempo se consideraron debidas a la formación de tirotropinas coriónicas por células neoplásicas del trofoblasto. No obstante más tarde se demostró que algunas formas de HCG se unen a los receptores de TSH de las células tiroideas. Además el tratamiento de varones normales con HCG aumenta su actividad tiroidea. (8)

## **Ruptura prematura de membranas**

La ruptura prematura de membranas (RPM) es una de las complicaciones más comunes y uno de los problemas clínicos más controvertidos a los que se enfrenta el obstetra. Las membranas fetales y el líquido amniótico tienen funciones que permiten la protección, el crecimiento y desarrollo normal del feto. El líquido amniótico le confiere espacio al feto para que se mueva libremente y se ejerciten sus músculos, facilita que el cordón umbilical flote libremente, evitando la compresión durante los movimientos fetales y las contracciones uterinas; además permite que los pulmones se desarrollen con los movimientos respiratorios. La deglución y la micción fetal, reflejan la integridad anatómica y funcional del aparato digestivo y urinario.

Las membranas fetales, forman una barrera que mantiene el ambiente intraamniótico estéril. Las membranas fetales normalmente se rompen de forma espontánea durante el trabajo de parto, probablemente debido a los efectos de las contracciones uterinas repetidas. (9)

### **Definiciones:**

La RPM se define como la solución de continuidad de las membranas corioamnióticas antes del inicio del trabajo de parto. Debido a que las complicaciones de la RPM son dependientes de la edad gestacional, esta se clasifica en:

1. RPM pretérmino, si sucede antes de las 37 Semanas de gestación (SDG)
2. RPM de término si se presenta después de las 37 SDG

Recientemente se han introducido subdivisiones en función de la sobrevivencia neonatal obtenida en centros de tercer nivel:

- a) RPM pretérmino cerca del término (32 a 36 SDG)
- b) RPM pretérmino lejos del término (De la viabilidad fetal hasta las 32 SDG). El límite de viabilidad fetal será determinado por cada hospital.
- c) RPM pretérmino previable o del segundo trimestre. Ocurre antes de los límites de la viabilidad fetal. (10)

La RPM previable es la que ocurre antes de la viabilidad fetal. Este límite de viabilidad varía de acuerdo a cada institución y experiencia de su unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). En algunos países se le considera cuando es menor de 23 semanas de gestación. La RPM pretérmino que ocurre antes de las 26 semanas de gestación complica el 0.6-0.7% de los embarazos. El pronóstico neonatal es muy malo, ya que el nacimiento inmediato es letal.

La RPM pretérmino lejos del término es la que se presenta de la viabilidad fetal hasta las 32 SDG. Este grupo es el que más se beneficia del manejo conservador, ya que el nacimiento inmediato en recién nacidos con un peso menor a 1,500

gramos se asocia a elevadas complicaciones relacionadas con la prematuridad, por lo que se debe procurar prolongar el embarazo con el objetivo de reducir la morbilidad perinatal secundaria a prematuridad, vigilando estrechamente la presencia de infección, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, trabajo de parto y compromiso fetal debido a compresión del cordón umbilical.

La RPM pretérmino cerca del término es cuando se presenta de las 32 a las 36 SDG. El principal riesgo para el neonato en este caso, consiste en que es más la infección que las complicaciones de la prematuridad. El nacimiento expedito de un producto no infectado y sin asfixia se asocia a un mejor pronóstico, con elevada posibilidad de supervivencia y bajo riesgo de morbilidad severa. En general, la supervivencia neonatal es alta y las secuelas son poco comunes después de las 32 semanas de gestación. No es recomendable el manejo conservador en embarazos mayores de 34 semanas de gestación. (11)

Se llama periodo de latencia al intervalo entre la ruptura de membranas y el inicio del trabajo de parto, clasificándose como prematura si en las 2 horas siguientes no desencadena trabajo de parto y precoz si después de la ruptura de membranas desencadena trabajo de parto dentro de las 2 horas siguientes.

#### **Incidencia:**

La RPM pretérmino se presenta en el 3% de los embarazos y es responsable del 30% de los nacimientos pretérmino. Es un causa importante de morbimortalidad materna y se le ha relacionado hasta con un 10% de la mortalidad perinatal. La frecuencia y severidad de las complicaciones neonatales después de la RPM pretérmino varían de acuerdo a la edad gestacional. Existe, además, riesgo de corioamnionitis, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y compresión del cordón umbilical debido al oligohidramnios.

Los riesgos más importantes para el feto con RPM pretérmino son las complicaciones de la prematuridad. El síndrome de dificultad respiratoria es la complicación más seria en todas las edades gestacionales antes del término. La enterocolitis necrozante, hemorragia intraventricular y sepsis son poco comunes en la RPM pretérmino cerca del término. La sepsis perinatal es 2 veces más común en la RPM pretérmino, en comparación con los recién nacidos pretérmino, después del parto con membranas intactas. (11,12)

En el 2005, se registraron en México 1 950 000 nacimientos, por lo que se calcula que 58 500 mujeres presentaron RPM pretérmino.

#### **Factores de Riesgo de RPM pretérmino:**

Son múltiples los factores de riesgo que se han relacionado con la RPM. Sin embargo, el más significativo es el antecedente de RPM en el embarazo previo. Una mujer con antecedente de de RPM pretérmino tiene un riesgo de parto pretérmino secundario a RPM pretérmino de 13.5% contra un 4.1% de una mujer

sin dicho antecedente (riesgo relativo de 3.3). El riesgo de recurrencia se relaciona con la edad gestacional a la que sucedió la RPM pretérmino en el embarazo previo. Cuando ocurre antes de las 28 SDG, el riesgo de recurrencia es 13.5 veces mayor que cuando sucede después de las 28 SDG (1.8% versus 0.13%). (13)

Harger y cols. Analizaron los factores demográficos, el historial médico, obstétrico, ginecológico y sexual de 341 mujeres con RPM pretérmino entre las 20 y 36 SDG y los compararon con 253 mujeres sin RPM, pareándolas por edad materna y gestacional, paridad, tipo de atención obstétrica y forma de resolución del embarazo. En el análisis de regresión logística múltiple, solo tres factores fueron significativos: parto pretérmino previo, sangrado transvaginal en el presente embarazo y tabaquismo. De las 341 mujeres con RPM pretérmino, 41% presentaron sangrado transvaginal en al menos un trimestre, mientras que en grupo control sólo el 17.3%. Cuando el sangrado transvaginal ocurre en el primer trimestre, el riesgo de RPM se incrementa 2 veces; si ocurre en el segundo o tercer trimestre el riesgo aumenta 4 y 6 veces respectivamente; pero si el sangrado se presenta en más de un trimestre, el riesgo aumenta 7 veces. Con relación al tabaquismo, las pacientes que fumaban durante el embarazo doblaban el riesgo de RPM pretérmino. Es probable que el tabaquismo disminuya la habilidad de activar los inhibidores de proteasas y que la nicotina induzca isquemia y necrosis local. (14)

#### **Predicción de la RPM:**

En forma prospectiva se evaluaron los factores que pudieran predecir parto pretérmino secundario a RPM pretérmino en el presente embarazo. El estudio se realizó en 2 929 mujeres (58.4% multíparas y 41.6% nulíparas) entre las 23 y 24 SDG. El resultado a medir era la presencia de parto pretérmino secundario a RPM pretérmino antes de las 35 y 37 SDG. El riesgo aumentaba sustancialmente cuando se combinaban múltiples factores. Las condiciones que se asociaron consistentemente a parto pretérmino secundario a RPM pretérmino fueron: longitud cervical menor de 25 mm, fibronectina fetal positiva, trabajo fuera de casa y complicaciones médicas asociadas. Sorpresivamente no se demostró asociación significativa entre RPM pretérmino y vaginosis bacteriana, tabaquismo o sangrado genital. El estudio concluye que la longitud corta del cérvix y la prueba de fibronectina positiva, se asocian a parto pretérmino secundario a RPM pretérmino. (15)

Existen otros factores de riesgo que no tienen la suficiente fuerza como para considerarlos de primera importancia, como el coito. Debido a que las membranas corioamnióticas son principalmente tejido conectivo, es lógico pensar que la incidencia de RPM es mayor en pacientes con el síndrome de Ehlers-Danlos, donde la tasa de prematuridad es del 77% y la incidencia de RPM pretérmino es del 92%. De igual forma, la deficiencia de vitamina C, vitamina E, cobre y zinc, que intervienen en la biosíntesis de la colágena, pudieran contribuir o predisponer a la RPM. (16)

### **Morbilidad materna y fetal:**

La corioamnioítis es la principal complicación materna asociada a la RPM. La colonización bacteriana de las membranas puede ser previa a la ruptura o posterior a la misma. El riesgo de infección es directamente proporcional al periodo de latencia e inversamente proporcional a la edad gestacional.

La RPM pretérmino y la inflamación intrauterina han sido asociadas a daño neurológico fetal y con posibilidad de daño a la sustancia blanca cerebral. Se ha reportado mayor incidencia de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar, parálisis cerebral y muerte neonatal en fetos expuestos a infección intrauterina. Se considera que existe una relación entre la infección subclínica intraamniótica y estas complicaciones neonatales graves, ya que estudios realizados en humanos y animales sugieren una asociación entre las concentraciones elevadas de citoquinas proinflamatorias en el líquido amniótico incluyendo interleucina 1,6 y estas complicaciones neonatales. Asimismo, se ha reportado que el síndrome de respuesta fetal inflamatoria representa un estado de respuesta fetal aguda similar al que ocurre en el estado de choque séptico del adulto. La interleucina 6 mayor de 11 pg/dl en sangre fetal tomada por cordocentesis es el elemento principal para el diagnóstico de dicho síndrome.

En pacientes con RPM a término, 9% desarrollan corioamnioítis y el riesgo aumenta a 24% después de 24 horas de ruptura, mientras que en la RPM pretérmino lejana al término, la incidencia de corioamnioítis es de 13 a 60% y de endometritis postparto de 2 al 13%. (17)

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

La edad gestacional al momento del nacimiento, es el principal determinante de la morbilidad y mortalidad neonatal. La RPM pretérmino del segundo trimestre con oligohidramnios severo, puede ocasionar hipoplasia pulmonar fetal, por falta del desarrollo alveolar. La frecuencia de hipoplasia pulmonar oscila entre el 15 y 28%, independientemente del periodo de latencia. Es probable que la hipoplasia se deba a un aumento de la compresión extrínseca del tórax fetal o a una disminución de la presión intraamniótica y del líquido pulmonar, con aumento del gradiente de presión del líquido alveolar al amniótico. Cuando la hipoplasia

pulmonar no es letal, puede predisponer a complicaciones postnatales como neumotórax, neumomediastino, e hipertensión pulmonar. Además, la compresión prolongada del feto (28 días), impide los movimientos corporales, el crecimiento y ocasiona deformaciones craneofaciales y de las extremidades, similares al síndrome de Potter. (18)

### **Etiología:**

Se considera multifactorial, ya que involucra tanto factores maternos como feto-placentarios.

Las membranas fetales están formadas por aposición del amnios y el corion. El amnios deriva del citotrofoblasto y consiste en un epitelio de células cuboides o columnares con numerosas microvellosidades en la porción apical y en los bordes laterales. Estas microvellosidades favorecen las uniones intracelulares, estableciendo una barrera a microorganismos y células inflamatorias. La capa compacta adyacente al epitelio es una capa compacta responsable de la fuerza tensil del amnios. La capa esponjosa se interpone entre el amnios y el corion, lo cual le permite al amnios cierta libertad para deslizarse sobre el corion que se encuentra fijo. El corion tiene varias capas de colágena; la más externa está adherida a la decidua capsular.

Estudios histológicos del sitio de ruptura han demostrado una zona de morfología alterada, caracterizada por engrosamiento del tejido conectivo, adelgazamiento del citotrofoblasto y de la decidua y rompimiento de las interconexiones entre el amnios y el corion. En esta zona se ha encontrado disminución de la colágena tipo I, II y III y aumento de la tenascina, la cual se expresa durante la remodelación tisular. Esta zona de debilitamiento tensil se ha localizado cerca del cérvix antes del inicio del trabajo de parto. Con las contracciones uterinas aumenta la presión intrauterina, ejerciéndose mayor presión sobre la zona debilitada y culminando con la ruptura de membranas.

Entre las condiciones predisponentes se han identificado:

#### **1.- Infección**

La infección se considera el principal factor etiológico.

La infección, local o sistémica, se encuentra en un porcentaje elevado de mujeres que presentan RPM, por lo que se postula que de manera directa o indirecta, la existencia de un proceso infeccioso puede inducir la RPM; sin embargo, aún existe cierta controversia acerca de una relación causal entre ambas, ya que la interpretación de los resultados varía de un estudio a otro. (19)

Los microorganismos que comúnmente se asocian al desencadenamiento de la RPM son: Neisseria gonorrea, Escherichia Coli, estreptococos del grupo B, Staphylococcus aureus, Bacteroides sp, Trichomona vaginalis, Chlamydia trachomatis, Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, levaduras y bacterias aerobias y anaerobias.

## 2.- Alteraciones de las propiedades físicas de las membranas (Enfermedades del tejido conectivo)

La fuerza tensil de las membranas fetales se mantienen por un equilibrio entre la síntesis y la degradación de los componentes de la matriz extracelular, por lo que se ha propuesto que cambios en la cantidad y/o calidad de la colágena de las membranas fetales están asociados a la RPM. En este sentido, las enfermedades del tejido conectivo se asocian a membranas fetales débiles y a un incremento en la incidencia de RPM pretérmino; tal es el caso del síndrome de Ehlers-Danlos, que es un trastorno hereditario del tejido conectivo, causado por defectos en la síntesis y/o la estructura de la colágena y caracterizado por la hiperelasticidad de la piel, hipermotilidad de las articulaciones y fragilidad tisular. (20)

## 3.- Tensión excesiva de la membrana corioamniótica (polihidramnios, embarazo gemelar)

La sobredistensión uterina ocasionada por polihidramnios o embarazo múltiple, aumenta el riesgo de RPM pretérmino debido al estiramiento que sufren las membranas corioamnióticas. Se ha observado que este estiramiento mecánico de las membranas induce la producción de diversos factores amnióticos asociados a RPM, incluyendo a prostaglandinas, interleucina 8 y colagenasas. Específicamente la prostaglandina E2 aumenta la irritabilidad uterina, disminuye la síntesis de colágena e incrementa la producción de colagenasas. Por su parte la interleucina 8, producida por el corion y por el amnios, estimula la migración de células polimorfonucleares capaces de sintetizar colagenasas. En conjunto, estos eventos inducidos por fuerzas físicas (estiramiento de las membranas), producen cambios bioquímicos que debilitan el corioamnios por modificaciones en la matriz extracelular, reconciliando así la hipótesis de la RPM inducida por la hiperdistensión uterina con los mecanismos bioquímicos descritos. (21)

### **Fisiopatología:**

El mecanismo molecular que condiciona el rompimiento de las membranas fetales, tanto a término, como pretérmino, es aún poco entendido. Tradicionalmente la RPM de término, se ha asociado con el debilitamiento generalizado de las membranas, debido al constante estiramiento durante las contracciones uterinas y al aumento de la presión intrauterina durante el trabajo de parto.

Aunque los factores mecánicos juegan un papel importante, existen evidencias que indican que la ruptura del corioamnios tiene un origen multifactorial, ya que las membranas fetales provenientes de RPM, son intrínsecamente defectuosas y el debilitamiento que sufren es localizado y antecede al trabajo de parto; por lo que se ha planteado la posibilidad de que existan cambios bioquímicos específicos en las membranas, que coordinados o no, con las contracciones uterinas, facilitan su rompimiento. Considerando que el mantenimiento de la fuerza tensil de las membranas fetales involucra el equilibrio entre la síntesis y la degradación de los componentes de la matriz extracelular, existen evidencias que indican que la disminución en la cantidad y/o calidad de colágena y aumento en la actividad colagenolítica, son factores asociados a la ruptura normal y/o a la RPM. (20,21)

## **Factores que alteran el contenido y calidad de colágena en las membranas fetales:**

### **a) Metaloproteasas:**

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

- 1.- Colagenasas
- 2.- Gelatinasas
- 3.- Estromielisinasas
- 4.- MMPs de membrana celular (22)

La actividad de las MMPs debe ser controlada de manera precisa para evitar daño excesivo a los tejidos. Existen 2 tipos de inhibidores naturales para estas enzimas: los inhibidores presentes en el suero, como son las macroglobulinas y los inhibidores tisulares (TIMPs), que se unen al sitio activo de las MMPs formando un complejo.

En cuanto a las membranas fetales, se ha observado que durante la RPM, la relación MMPs/TIMPs se desplaza hacia la degradación proteolítica de la matriz extracelular, es decir, aumenta la concentración de MMPs y disminuye la de TIMPs. (23)

### **b) Deficiencias nutricionales:**

Las concentraciones deficientes de nutrimentos han sido relacionadas con la RPM. Por ejemplo se ha encontrado una asociación entre una disminución en la concentración de cobre en el suero materno y de cordón umbilical con RPM, también se ha demostrado que mujeres con concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico por debajo del valor normal en el último trimestre de gestación, tiene mayor probabilidad de desarrollar RPM. Se determinó que los niveles bajos de vitamina C en leucocitos de mujeres embarazadas, a partir de la semana 20 hasta el final de la gestación, se asocian a RPM.

Los mecanismos por los cuales el cobre y la vitamina C puedan funcionar como factores protectores para presentar RPM en las mujeres embarazadas aún esta poco entendido; sin embargo, pueden relacionarse con la biosíntesis de colágena, principalmente durante las modificaciones postraduccionales y/o la expresión de enzimas capaces de degradarla. (24)

En cuanto al metabolismo de la colágena, se sabe que el ácido ascórbico estimula diferentes dioxigenasas, como son la prolil y la lisil hidroxilasa; enzimas encargadas de convertir a la prolina en 4-hiroxiprolina y a la lisina en 5-hidroxilisina durante la modificación postraducciona. La formación de estos aminoácidos hidroxilados es indispensable para la estabilización de la triple hélice de procolágena. En condiciones normales la procolágena sintetizada es secretada; sin embargo, una disminución en la formación de la hidroxiprolina por ausencia de ácido ascórbico, origina una procolágena inestable en donde las cadenas se desnaturalizan rápidamente, aumentando su degradación intracelular y disminuyendo su secreción. Por otra parte la procolágena secretada es procesada

y ensamblada cerca de la superficie celular para formar las fibras de colágena, las cuales se estabilizan por la formación de uniones covalentes entre los residuos de lisina e hidroxilisina mediante la enzima lisil oxidasa. Esta enzima contiene un ión cobre en su sitio activo, por lo tanto, una deficiencia de este mineral origina colágena de baja de calidad.

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

Así ambos mecanismos: síntesis defectuosa de colágena e incremento de la actividad colagenolítica, explican por qué una mujer con concentración deficiente de vitamina C y/o cobre, presenta mayor riesgo para desarrollar la RPM. (25)

### **Factores clínicos asociados a la RPM:**

#### **a) Infección:**

Las teorías actuales que vinculan a la infección con la RPM, proponen tres posibilidades:

- 1.- Que las manifestaciones sean efecto directo de los productos bacterianos
- 2.- Que sean consecuencia de la respuesta inmune
- 3.- Que sean una mezcla de ambos

En cuanto a los efectos directos de los productos bacterianos, se sabe que diversos microorganismos que normalmente se encuentran como flora normal en el tracto genitourinario femenino, son capaces de secretar proteasas que tienen actividad colagenolítica y fosfolipasa A2, que hidroliza los fosfolípidos de las membranas celulares, liberando araquidonato. El incremento en los niveles de araquidonato, promueve la elevación de las concentraciones locales de prostaglandina E2 y prostaglandina F2 alfa, que en conjunto con las proteasas bacterianas, juegan un papel importante en la inducción de las contracciones uterinas y de la degradación de los componentes moleculares de la matriz extracelular.

La respuesta inflamatoria del hospedero constituye otro mecanismo importante en el desarrollo de la RPM, ya que la migración de células polimorfonucleares al sitio de la infección ocasiona la liberación de prostaglandinas y citocinas proinflamatorias como interleucina 1, y factor de necrosis tumoral alfa, las cuales han sido relacionadas con el incremento en la producción de enzimas que degradan los componentes moleculares de la matriz extracelular en membranas fetales humanas.

#### **b) Apoptosis:**

Asociado a la degradación de la matriz extracelular, existen procesos apoptóticos en las membranas fetales que aseguran que la muerte celular masiva al final de la vida útil del corioamnios, no se acompañe de fenómenos inflamatorios que podrían mediar efectos dañinos sobre el producto o la madre. Al respecto, recientemente se ha ligado la inducción de muerte celular programada con la degradación del tejido conectivo en el corioamnios humano durante la RPM. (26)

c) Factores genéticos que predisponen a la RPM:

Recientemente se han asociado una serie de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) con el desarrollo de RPM. Los SNPs son variaciones comunes de una sola base que ocurre en el ADN humano con una frecuencia aproximada de 1 en cada 1000 bases. Los polimorfismos que se han asociado a la RPM incluyen diversos genes tales como interleucina 1, factor de necrosis tumor alfa, MMP 8 y 9, y el sistema apoptótico de Fas/Fas ligando. De manera general la presencia de estos polimorfismos favorece la sobreexpresión de las diferentes moléculas, dando como consecuencia una respuesta exagerada del tejido. Con respecto a las membranas fetales, se ha observado que tejidos que poseen genes polimórficos a Interleucina 1 y factor de necrosis tumoral alfa, producen mayor cantidad de estas citocinas al ser estimuladas con productos bacterianos. Por lo que se puede postular que las membranas fetales con genes polimórficos en presencia y/o contacto con los microorganismos, producirán una respuesta inflamatoria exagerada, que afecta principalmente el corioamnios y que puede inducir una RPM. (27)

**Historia natural de la RPM:**

Habitualmente el periodo de latencia es muy breve e inversamente proporcional a las semanas de gestación al momento de la ruptura.

Se dice que el 94% de las pacientes con RPM antes de las 34 SDG, tendrán parto en menos de una semana. (10,27)

**Diagnóstico:**

La sospecha clínica se establece cuando la paciente manifiesta salida súbita de líquido transvaginal o la sensación de humedad perineal continua. 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 (LA). La exploración manual solo está indicada en pacientes que acuden en trabajo de parto y nunca deberá realizarse antes de la especuloscopia ya que altera las pruebas y disminuye el período de latencia. Si no se visualiza LA 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 LA a través del canal cervical. (28)

Las dos tradicionales pruebas diagnósticas de RPM son la cristalografía y la prueba de nitrazina. La cristalografía que consiste en dejar secar el frotis vaginal a temperatura ambiente y observar en el microscopio la formación de helechos producido por las sales del líquido amniótico, presenta falsos negativos (5-10%) que pueden ocurrir por contaminación con sangre, moco cervical, semen o huellas digitales en la laminilla. La prueba de nitrazina, consiste en evaluar el pH de las paredes vaginales o fondo de saco posterior. El pH vaginal es 4.5-6.0 mientras el del líquido amniótico está entre 7.1-7.3. El papel de nitrazina vira de un color amarillo a uno azul en presencia de pH alcalino. La presencia de vaginosis bacteriana, cervicitis, semen, sangre y antisépticos, ocasionan resultados falsos

positivos, además esta prueba para que tenga valor debe hacerse dentro de las 4 horas siguientes a la ruptura de membranas ya que un tiempo mayor le disminuye la especificidad. (11,28)

Amnisure es 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 ha reportado sensibilidad del 99% y especificidad del 99%. La PAMG-1 es una proteína que se expresa en la placenta y es secretada dentro del LA. Las desventajas de este procedimiento son que no esta disponible aún en México, es costoso se presentan falsos negativos con sangrado transvaginal y debe realizarse antes de 12 horas de la sospecha de RPM.

El uso rutinario de marcadores bioquímicos como la fibronectina fetal, alfa feto proteína y la diamino oxidasa para diagnóstico de RPM, no se recomienda debido a su alto costo. (29)

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

El ultrasonido no es una prueba diagnóstica de RPM, sin embargo, cuando se combina con otras pruebas, puede ayudar a establecer el diagnóstico. Esto se debe a que pueden existir otras causas de oligohidramnios, como la restricción del crecimiento fetal y las malformaciones congénitas urinarias. Además en ocasiones la pérdida de LA es escasa e insuficiente para producir oligohidramnios, por lo que se puede subestimar el diagnóstico. (10,29)

En la siguiente tabla se muestra la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la cristalografía y el papel de nitrazina así como del interrogatorio para el diagnóstico de RPM.

<b>Método</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>Exactitud</b>
<b>Cristalografía</b>	88%	90%	90%	87%	90%
<b>Nitrazina</b>	89%	84%	83%	90%	87%
<b>Interrogatorio</b>	90%	89%	88%	90%	89%

VPP: Valor predictivo positivo  
 VPN: Valor predictivo negativo (30)

**Manejo:**

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 sólo se alcanza cuando se prolonga el embarazo lo suficiente como para disminuir la morbilidad dependiente de la edad gestacional (madurez pulmonar) y se previene la infección neonatal. La elección del manejo, conservador o agresivo, deberá fundamentarse de acuerdo al riesgo materno y fetal, a las posibles complicaciones neonatales y a la infraestructura hospitalaria disponible. (31)

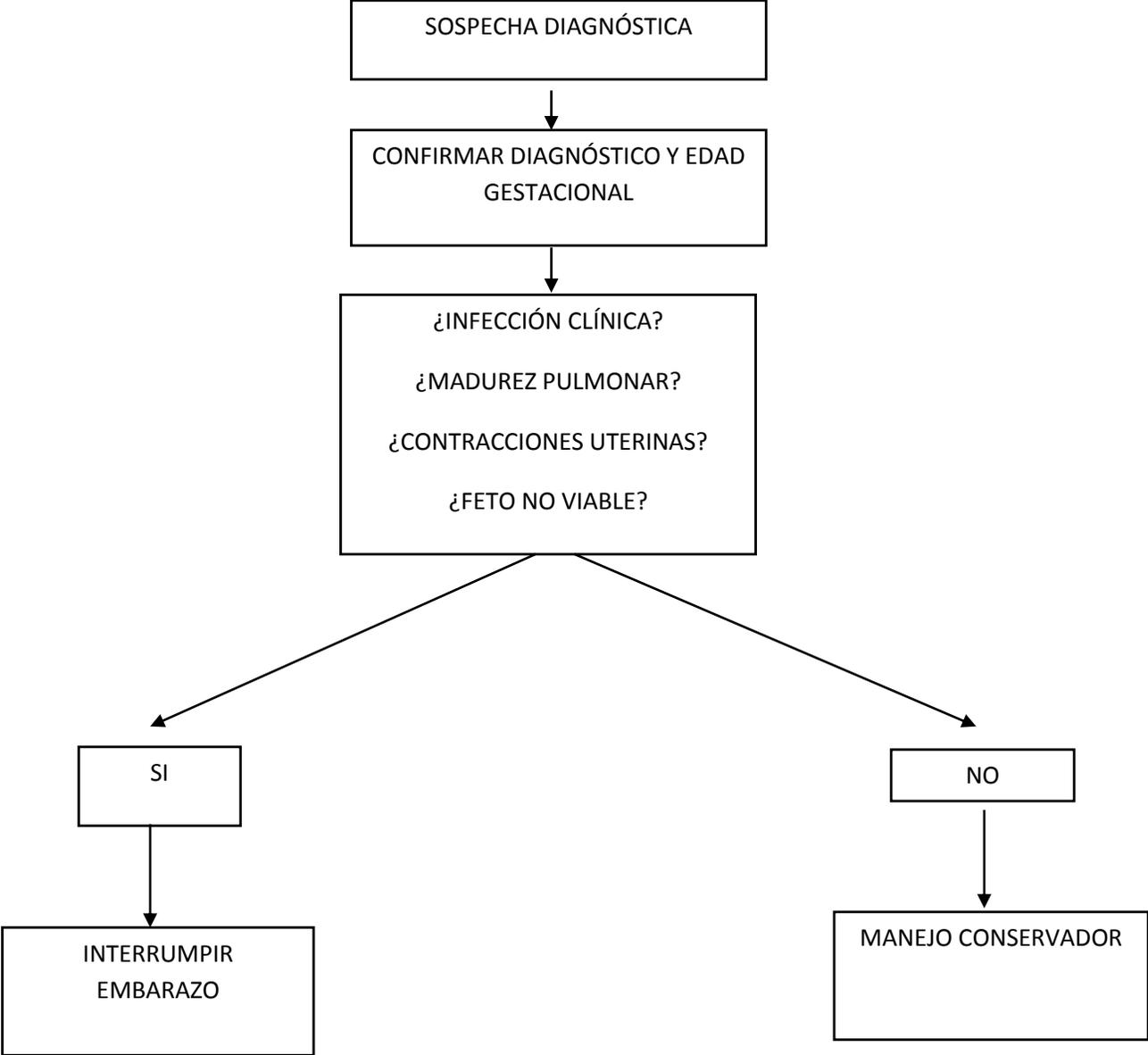
**Evaluación inicial:**

Se debe corroborar la edad gestacional y se debe establecer el grado de madurez pulmonar, el riesgo de infección y el bienestar fetal. En las pacientes con trabajo de parto, infección intrauterina, malformaciones fetales incompatibles con la vida, sangrado vaginal o prueba sin estrés no reactiva, es mejor interrumpir el embarazo, independientemente de la edad gestacional.

En caso de que se decida por manejo conservador, considerar si se dispone de quirófano y de unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) para interrumpir el embarazo en cualquier momento. Si este requisito no se cumple, se deberá trasladar inmediatamente a la paciente a un centro de tercer nivel de atención.

La edad gestacional se establece de acuerdo a la fecha de última menstruación y al primer ultrasonido disponible. En el ultrasonido de ingreso se determina: edad gestacional, peso fetal, presencia de malformaciones mayores, índice de líquido amniótico (ILA) y sitio de punción para amniocentesis. La cuantificación del ILA menor a 5 cm se asocia con 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. (10,29)

**FLUJOGRAMA DE MANEJO DE LA PACIENTE CON RPM PRTERMINO**



### **Infección intraamniótica (IIA):**

La IIA subclínica es un de la causas frecuentes de RPM pretérmino (40%). Establecer su diagnóstico con base en criterios clínicos es poco útil debido a que generalmente es subclínico, es decir, no manifiesta signos típicos de infección como fiebre, taquicardia materna y fetal, abdomen doloroso, etc. La aparición de los signos de infección habitualmente son tardíos, lo que implica que los procesos fisiopatológicos han avanzado en forma importante. Debido a que la IIA es indicación de interrupción del embarazo y a que solo el 1 al 2% de las pacientes presentan corioamnioítis clínica la ingreso; es importante considerar la utilidad de la amniocentesis en el diagnóstico temprano de la infección.

El concepto de IIA subclínica implica la presencia de un cultivo positivo. Sin embargo, su utilidad desde el punto de vista clínico, es baja, debido a que hay que esperar el resultado 48 horas para decidir el manejo. Por esta razón se han desarrollado pruebas que se relacionan significativamente con cultivos positivos de LA y que pueden ser útiles en la práctica clínica diaria. (31)

En la siguiente tabla se muestran la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas actuales disponibles para infección intraamniótica:

<b>Prueba</b>	<b>Sensibilidad %</b>	<b>Especificidad %</b>
<b>Gram</b>	24	99
<b>Leucocitos (&gt;30/mm<sup>3</sup>)</b>	57	78
<b>Estearasa leucocitaria</b>	19	87
<b>Glucosa (&lt;10mg/dl)</b>	57	74
<b>IL-6 &gt; 7.9 ng/ml</b>	81	75
<b>Glucosa+Leucos+Gram</b>	76	60

### **Madurez pulmonar:**

El objetivo del manejo conservador es prolongar el periodo de latencia para inducir madurez y disminuir el síndrome de dificultad respiratoria (SDR). Por lo tanto, la evaluación de la madurez pulmonares 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 el LA obtenido por vagina o por amniocentesis. La recolección de LA 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 esfingomiélin (L/E). En Las pacientes con fosfatidilglicerol positivo y la relación L/E mayor de 2, la incidencia de SDR fue

prácticamente nula. La contaminación bacteriana no altera la prueba de L/E, pero ocasiona falsos positivos en la de fosfatidilglicerol.

Existen diferentes métodos para establecer madurez pulmonar, se puede utilizar la densidad óptica a 650 nm. El fosfatidilglicerol es el método más confiable cuando se utiliza el líquido amniótico acumulado en vagina. Otro método es cuando se utiliza la relación lecitina/esfingomielina en líquido amniótico.

Un estudio en pacientes con RPM pretérmino entre las 26 y 34 SDG, a las que se les practicaron amniocentesis semanales hasta la presencia de madurez pulmonar o IIA como criterio de interrupción del embarazo y se les comparo contra un grupo al que no se le realizó amniocentesis, se encontró que en el grupo de amniocentesis: la frecuencia de sufrimiento fetal agudo (SFA), la morbilidad y estancia hospitalaria del neonato fue menor; por lo que la amniocentesis utilizada en forma rutinaria puede ayudar a tomar decisiones más pertinentes en el manejo de la RPM pretérmino. (9,10)

### **Bienestar Fetal:**

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

La interpretación de la prueba sin estrés (PSS) en la paciente con RPM pretérmino es difícil, ya que la falta de reactividad puede ser por prematuridad, infección o hipoxia. Los trazos reactivos son más frecuentes en pacientes con RPM pretérmino, probablemente por una madurez acelerada del sistema nervioso fetal o por compresión funicular, lo que resulta en aceleraciones variables de la frecuencia cardíaca fetal (FCF). Es por esto que la falta de reactividad no se debe atribuir exclusivamente a la prematuridad, sin antes hacer más estudios. De igual manera es más frecuente observar desaceleraciones aisladas en las PSS de pacientes con RPM pretérmino y oligohidramnios. Aunque diversos estudios han demostrado que la PSS puede predecir la infección, la tasa de falsos positivos es alta (35%), por lo que es inadecuado tomar decisiones con base únicamente en la PSS.

Las pacientes con RPM y oligohidramnios, tienen un periodo de latencia más corto. Cuando la bolsa mayor es menor a 1cm, la incidencia de IIA, corioamnioítis y sepsis neonatal es mayor que cuando es mayor de 2cm. Una explicación es que las propiedades antibacterianas del LA disminuyen al reducirse el volumen del LA, además de que la misma IIA puede alterar la producción de LA.

Actualmente el perfil biofísico es el método más preciso para evaluar el bienestar fetal; sin embargo, en aquellas instituciones con gran demanda de trabajo se pueden seguir utilizando la PSS e ILA y reservar el perfil biofísico en caso de que las anteriores muestren deterioro. La relación entre el perfil biofísico (PBF) y la IIA ha sido estudiada ampliamente. Un PBF menor o igual a 6, tiene una alta capacidad para predecir corioamnioítis y sepsis neonatal (sensibilidad 94%,

especificidad 97%, VPP 945, VPN 97%). Los movimientos respiratorios fetales son los que tienen mayor sensibilidad para predecir infección.

Canavan recomienda PBF dos veces por semana a pacientes con ILA igual o mayor a 5 y PBF diario a pacientes con ILA menor a 5. La utilidad del Doppler en la RPM pretérmino aún no está bien establecida. (17,32)

### **Corticoesteroides:**

En diversos estudios de meta-análisis se ha reportado consistentemente que los corticoides antenatales en pacientes con manejo conservador en RPM pretérmino reduce sustancialmente el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria (20% vs 35.4%), hemorragia intraventricular (7.5% vs 15.9%) y enterocolitis necrotizante (0.8 vs 4.6%) sin incrementar significativamente el riesgo de infección materna (9.2 vs 5.1%) o neonatal (7 vs 6.6%). (32)

En 2 estudios prospectivos de corticoides antenatales junto con antibióticos se reporto menor síndrome de dificultad respiratoria (18.4% vs 43.6%) y no incremento de la infección perinatal (3% vs 5%) con corticoides antenatales después de RPM pretérmino entre las 24 y 34 semanas de gestación y menor muerte perinatal para aquellos que permanecieron embarazadas por lo menos 24 horas después del inicio del tratamiento (1.3% vs 8.3%) (33)

The National Institutes of Health Consensus Development Panel ha recomendado un curso único de esteroides antenatales para las pacientes con RPM antes de las 32 semanas de gestación en ausencia de infección. (34)

El RCOG recomienda corticoides antenatales en pacientes con RPM pretérmino entre las semanas 24 y 34 de gestación. Se recomienda un curso único de esteroides antenatales de betametasona de 12 mg Intramuscular cada 24 horas por 2 dosis o dexametasona 6 mg Intramuscular cada 12 horas por 4 dosis. (35)

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

Un curso único de esteroides antenatales debe administrarse en embarazos menores de 32 semanas de gestación para reducir el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y mortalidad perinatal, sin que se relacione a un incremento del riesgo de infección materna. La eficacia de esteroides entre las 32 y 33 semanas de gestación es poco clara, pero en tratamiento puede ser beneficioso, particularmente si no existe madurez pulmonar fetal. (36)

**Antibióticos:**

El objetivo del uso de antibióticos en pacientes con un embarazo lejos del término con manejo conservador es prevenir la infección originada por microorganismos que se transmiten por vía ascendente y que incrementan la morbimortalidad materna y perinatal. Existen evidencias de que los antibióticos ayudan a:

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

La incidencia de síndrome de dificultad respiratoria, persistencia del conducto arterioso y las anomalías cerebrales severas tienden a disminuir con la terapia antibiótica. (37)

En los más grandes estudios multicéntricos, controlados, con asignación aleatoria para el uso de antibióticos, se ha demostrado beneficio en la combinación de ampicilina-eritromicina intravenosa las primeras 48 horas, seguidas de amoxicilina y eritromicina por vía oral por 5 días comparado con placebo; se encontró prolongación del embarazo hasta por 3 semanas y disminución de la morbimortalidad neonatal ocasionada por síndrome de dificultad respiratoria, sepsis temprana, hemorragia intraventricular severa, enterocolitis necrotizante severa y enfermedad pulmonar crónica, además de reducir el riesgo de coriomionitis. (38)

La amoxicilina con ácido clavulánico se ha asociado a un aumento significativo en la incidencia de enterocolitis necrotizante neonatal comparada con placebo con un riesgo relativo de 4.60. (39)

Es importante mencionar que la administración de antibióticos para prolongar el periodo de latencia es independiente de los utilizados en la prevención de infección de estreptococo del grupo B en pacientes con ruptura prematura de membranas a término y pretérmino. La profilaxis para estreptococo B recomendada es: penicilina 5 000,000 UI en bolo, posteriormente 2,500,000 UI cada 4 horas, o ampicilina 2 gramos seguida de 1 gramo intravenoso cada 4 horas durante el trabajo de parto o antes de la cesárea. En pacientes alérgicas a penicilina se

recomienda eritromicina 500 mg intravenoso cada 6 horas o clindamicina 900 mg intravenoso cada 8 horas intravenoso. (40)

### **Tocolisis:**

Datos actuales no confirman que la terapia con tocolíticos después de la RPM pretérmino reduzca la morbilidad neonatal. Asimismo, debido a que la infección intrauterina, liberación de prostaglandinas y citoquinas están asociadas al parto, y estos fármacos pueden retrasarlo, no está recomendado por algunos expertos tratar a estas pacientes con uteroinhibidores.

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

Se menciona que en aquellas pacientes con actividad uterina que requieran ser enviadas a otra unidad o recibir esteroides (48 horas) se pudiese considerar el uso de tocolíticos. (41)

### **RPM previsible o del segundo trimestre:**

Cada centro hospitalario tiene la obligación de establecer 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 de vida a la paciente y familiares.

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%), DPPNI (3%), retención de restos placentarios y hemorragia (12%) y sepsis 1%.

El índice de óbitos asciende a 15% y la hipoplasia pulmonar habitualmente es fatal. Se estima que el 56 al 84% de los neonatos quedara neurologicamente intactos y 24% desarrolla retraso psicomotor. La hipoplasia pulmonar fetal y deformidades esqueléticas presentes en los fetos con RPM prolongada son similares a las ocurridas en el síndrome de Potter, donde las deformidades faciales y de miembros son características. La duración del oligohidramnios persistente es la variable más significativa para la presencia de anomalías esqueléticas.

Hasta el momento actual no existen evidencias reales de que el manejo conservador sea útil en la RPM previsible. Para la interrupción del embarazo se utilizan que altas dosis de oxitocina o prostaglandinas (misoprostol o dinoprostona) por vía vaginal para inducir el trabajo de parto. Es importante crear conciencia en las pacientes sobre las complicaciones como hemorragia, retención de restos

placentarios, acretismo placentario, deciduoendometritis, y las alternativas terapéuticas como revisión de cavidad, cesarea, histerectomía obstétrica. (42)

**RPM lejos del término, de la viabilidad fetal hasta las 32 SDG:**

En esta etapa el manejo conservador puede disminuir las complicaciones propias de la edad gestacional. La valoración inicial incluye: ultrasonido, PSS, PBF, citología hemática, examen general de orina, cultivo vaginal de líquido amniótico y pruebas de madurez pulmonar. Siempre que sea posible, realizar amniocentesis.

En el seguimiento se buscan intencionadamente datos de infección como fiebre, taquicardia materna y fetal, abdomen doloroso y secreciones vaginales fétidas.

Los leucocitos pueden incrementarse transitoriamente (2 a 5 días) por el uso de corticoesteroides, pero un incremento persistente en la cuenta leucocitaria es sugestiva de infección.

El bienestar fetal se evalúa diariamente con la PSS y perfil biofísico. Dado que el reposo absoluto prolongado incrementa el riesgo de trombosis venosa, está indicado el uso de medias elásticas antitrombóticas, ejercicios con las piernas, y en pacientes de alto riesgo, considerar el uso de heparina de bajo peso molecular. El uso de antibióticos y corticoesteroides en esta etapa, mejora el pronóstico perinatal.

Los criterios de interrupción del embarazo son: sufrimiento fetal (PSS con bradicardia, desaceleraciones variables persistentes, desaceleraciones tardías o perfil biofísico menor de 6), la presencia de infección y complicaciones como DPPNI y el prolapso de cordón umbilical y se recomienda interrumpir el embarazo vía cesárea. (9,42)

**RPM cerca del término (32 a 36 SDG):**

Cuando la RPM ocurre después de la semana 34 el riesgo morbilidad y mortalidad perinatal es bajo si se interrumpe el embarazo, y el manejo conservador aumenta el riesgo de corioamnioítis, prolonga la estancia hospitalaria y disminuye el pH del cordón umbilical, sin reducir las complicaciones relacionadas a la prematurez.

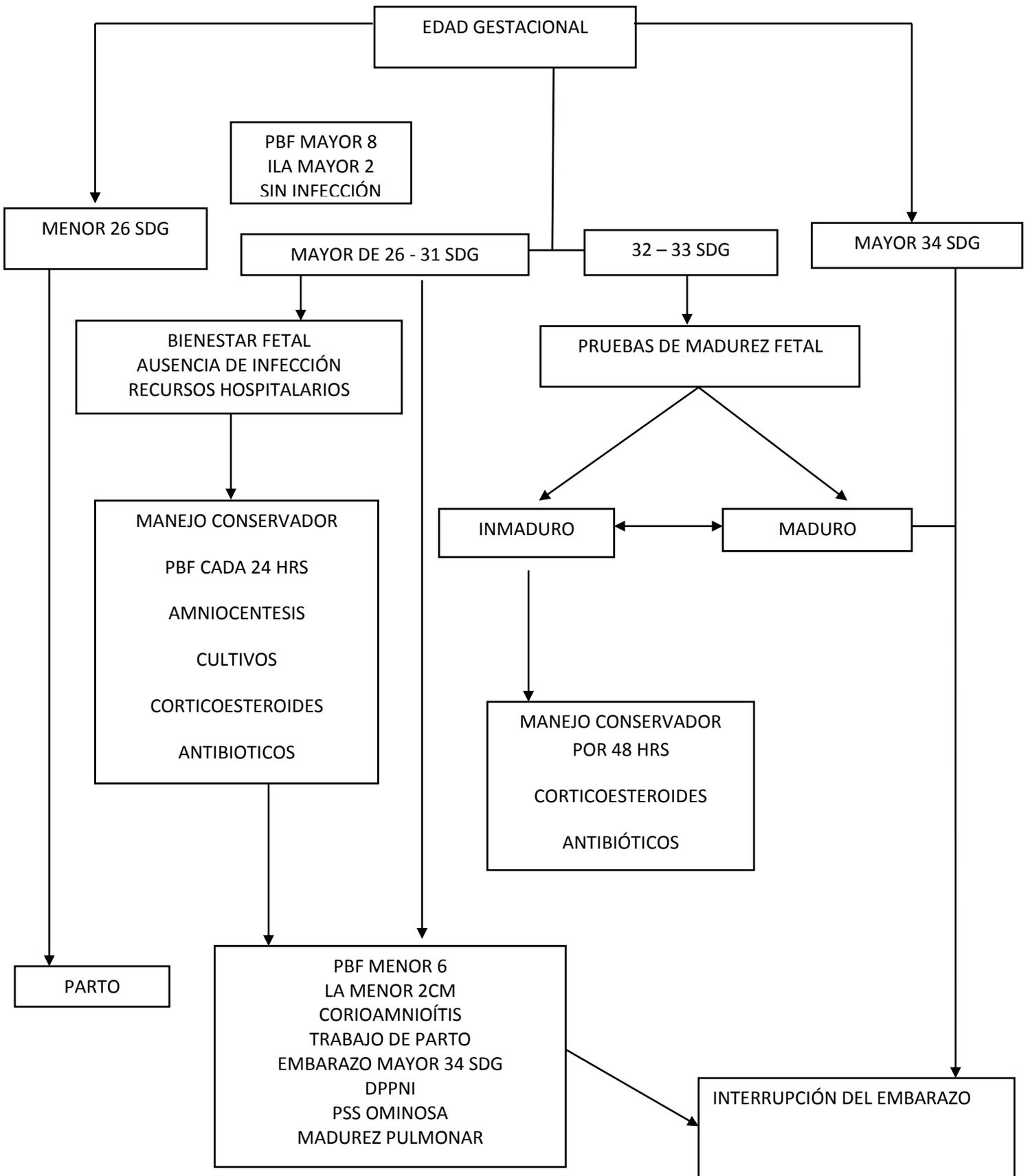
El manejo clínico incluye documentar la madurez pulmonar, descartar la presencia de infección, evaluar el bienestar fetal y establecer los riesgos de complicaciones inminentes como prolapso de cordón.

En ausencia de contraindicación obstétrica se recomienda interrumpir el embarazo vía vaginal. La inducción de madurez cervical con prostaglandinas esta indicado en caso de cérvix desfavorable, la conducción de trabajo de parto requiere de monitorización fetal intraparto.

Cuando la madurez pulmonar es evidente entre las 32 y 33 SDG, poco se gana con el manejo conservador, por lo que se recomienda interrumpir el embarazo.

Entre las 30 y 33.6 SDG la interrupción inmediata reduce la exposición del feto a infección y evita complicaciones como prolapso de cordón, en caso de que 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. (17,42)

# MANEJO DE LA RPM PRETÉRMINO SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL



### **Antecedentes de HCG vaginal como prueba diagnóstica**

La HCG se ha propuesto como marcador bioquímico para el diagnóstico de ruptura prematuro de membranas. Como ya se mencionó su concentración en suero se incrementa conforme avanza el embarazo, alcanza su máximo entre la semana 8 a 10 de la gestación y disminuye hasta alcanzar una cifra que se mantiene constante entre la semana 18 y el tercer trimestre del embarazo.

Un estudio que determinó la concentración de HCG en el lavado cervicovaginal de mujeres sin ruptura de membranas, encontró 37.9, 9.5 y 6.3 mUI/mL entre el primero, segundo y tercer trimestre, respectivamente; en contraste, las mujeres con ruptura de membranas tuvieron una concentración de 420.6 mUI/mL. Además este estudio utilizó como punto de corte de 50 mUI/mL en el segundo trimestre para diagnóstico de RPM y reportó una sensibilidad de 100%, especificidad del 91.8%, VPP y VPN de 82.9% y 100% respectivamente. Con el mismo punto de corte se obtuvo, en el tercer trimestre, una sensibilidad de 100%, especificidad de 96.5%, VPP: de 88.9% y negativo de 100%. (43)

Otros autores determinaron la concentración de B-HCG y utilizaron puntos de corte de 39.8 mUI/mL, con ello determinaron una sensibilidad de 95.5%, especificidad del 95%, VPP de 91.3% y VPN de 97.3%. (44)

En otro estudio en el que se utilizó la determinación de HCG de manera cualitativa en lavado cervicovaginal para diagnóstico de ruptura prematura de membranas se demostró una sensibilidad de 95.6% y especificidad de 100%, con una exactitud de 98%, esto se realizó con un límite de sensibilidad de 25 mUI/ml. (45)

En otro trabajo se determinó la concentración cualitativa de hCG con sensibilidad de 25 mUI/mL también, pero el número de pacientes fue menor (24 con rotura prematura de membranas y 28 sin ésta), con lo que se reportó una sensibilidad de 79.2 y especificidad de 96.4%, valor predictivo positivo y negativo de 95 y 84% respectivamente. (46)

En otro estudio se compararon las pruebas diagnósticas para RPM, pero solo con un solo en un solo grupo obteniéndose los siguientes resultados: la prueba de papel de nitrazina tuvo sensibilidad de 78.9% y especificidad de 53.8%. La cristalografía mostró sensibilidad de 75.4% y especificidad de 76.9%. La gonadotropina vaginal cualitativa presentó sensibilidad de 87.7% y especificidad de 100%, usando una prueba de embarazo con una sensibilidad de 25mUI/ml concluyendo que la gonadotropina vaginal cualitativa es más sensible y específica que la cristalografía y el papel de nitrazina. Siendo esta una prueba de bajo costo y muy fácil de realizar que puede ayudar a diagnosticar ruptura prematura de membranas. (29)

Esra y colaboradores realizaron la prueba cuantitativa comparando pacientes con RPM, sin RPM y con duda, reportando sensibilidad de 68%, especificidad de 95%, valor predictivo negativo de 90% y valor predictivo positivo de 82% para la HCG, siendo una prueba mejor estadísticamente para diagnóstico de RPM. (47)

En otro estudio se encontró que las concentraciones de  $\beta$ -hCG en fluidos vaginales de pacientes con RPM expresado en mUI/mL tuvieron una media de 342,28; un valor mínimo de 9,40, y un valor máximo de 1 898. Para las pacientes sin RPM la media fue de 7,14 mUI/mL, el valor mínimo fue 0,80, y el valor máximo de 37,70. La media de las concentraciones de  $\beta$ -hCG en embarazadas sanas para el II y III trimestre fue de  $7,82 \pm 3,60$ ; con un valor mínimo de 3,40, y máximo de 14,6 y de  $6,89 \pm 6,72$ ; con un valor mínimo de 0,8 y máximo de 37,7 respectivamente. Se estableció como punto de corte para el diagnóstico de RPM en el II y III trimestre el valor de 17,10 mUI/mL. Se concluye que la HCG en lavados cervicovaginales para el diagnóstico de RPM tiene una sensibilidad 98,33 %, especificidad 93,33 %, valor de predicción positivo 93,65 % y valor de predicción negativo 98,54 % con una eficiencia de 100 %. (48)

Li y Chang determinaron la utilidad de las concentraciones de hCG, alfafetoproteína y creatinina en fluidos vaginales para el diagnóstico de RPM y señalaron que las concentraciones de estos tres marcadores fueron significativamente más altas en las pacientes con RPM en relación a pacientes con membranas íntegras; con alta sensibilidad y especificidad para el II y III trimestre del embarazo. Ellos encontraron un valor medio de 478 mUI/mL, mínimo de 271, y máximo de 1 920 en pacientes con RPM. (49)

Bernstein y col. en su estudio señalan un valor promedio de  $\beta$ -hCG en fluido cérvicovaginal de 5,6 mUI/mL entre las semanas 20 a 25; 6,1 mUI/mL entre las 25 y 30 semanas y 6,2 mUI/mL entre las 30 y 35 semanas de gestación, lo cual se correlaciona con los resultados obtenidos en estudios previos con un valor de corte de 50mUI/ml para el diagnóstico de RPM. (50)

En otro estudio se obtuvo una sensibilidad de 100 %, especificidad de 96,5 %, valor de predicción positivo de 88,9 % y valor de predicción negativo de 100 % con el uso de HCG vaginal como prueba diagnóstica de RPM, en este estudio obtuvieron un valor medio de 420,6 mUI/mL, con un valor mínimo de 216,3, y máximo de 918,3. (51)

## **PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

### **Planteamiento del problema**

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

### **Pregunta de Investigación**

¿Tiene mayor sensibilidad y especificidad la determinación de la hormona gonadotropina coriónica humana vaginal versus la cristalografía para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas?

### **Objetivo General**

- Determinar la sensibilidad y especificidad de la hormona gonadotropina coriónica humana vaginal para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas en pacientes del Hospital Juárez de México

### **Objetivos Específicos**

- Determinar la sensibilidad y especificidad de la cristalografía para diagnóstico de RPM en pacientes del Hospital Juárez de México.
- Determinar la edad gestacional en la que se presenta con mayor frecuencia la RPM en pacientes del Hospital Juárez de México.

## Hipótesis

La presencia de la hormona gonadotropina coriónica humana en el lavado cervicovaginal es una prueba más sensible y específica que la cristalografía para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

## Hipótesis nula

La presencia de la hormona gonadotropina coriónica humana en el lavado cervicovaginal es una prueba menos sensible y específica que la cristalografía para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

## Tamaño de la muestra

$$n = \frac{t^2 \times p(1-p)}{m^2}$$

Descripción:

n = tamaño de la muestra requerido

t = nivel de fiabilidad de 95% (valor estándar de 1,96)

p = prevalencia estimada de ruptura prematura de membranas 5%=0.03

Q: Proporción de individuos que no presentan la enfermedad (1-p)

m = margen de error de 5% (valor estándar de 0,05)

$$N = (3.842) \cdot 0.05(1-0.05) / 0.0025$$

$$N = (3.842) \cdot 0.05(.95) / 0.0025$$

$$N = (3.842)(0.0475) / 0.0025$$

$$N = 0.18145 / 0.0025$$

$$N = 73$$

## **Diseño del Estudio**

Se trata de una Prueba diagnóstica

Se trata de un estudio transversal, prospectivo, observacional, comparativo

## **Material y Métodos**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Embarazo mayor de 21 semanas de gestación con y sin ruptura prematura de membranas

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

- Embarazo menor de 21 semanas de gestación
- Embarazo gemelar
- Embarazadas con placenta previa
- Embarazadas con sangrado genital
- Embarazadas con uso de duchas vaginales o tratamiento local por infección genital baja en las últimas 72 horas
- Embarazadas con tacto vaginal reciente (menos de 24 horas)
- Embarazadas con malformaciones fetales
- Embarazadas con patología placentaria
- Embarazadas con dilatación cervical
- Embarazadas con datos de corioamnionitis

### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Pacientes que no permitan la realización del estudio

### **VARIABLE INDEPENDIENTE**

#### **Ruptura prematura de membranas**

Definición conceptual: Solución de continuidad en las membranas coriomanióticas antes del inicio del trabajo de parto, independientemente de la edad gestacional.

Definición operativa: Salida de líquido amniótico transvaginal al realizar la maniobra de valsalva.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica

### **VARIABLES DEPENDIENTES**

#### **Cristalografía**

Definición conceptual: Prueba diagnóstica para ruptura prematura de membranas.

Definición operativa: Es la presencia en una laminilla de imágenes en forma de hebreo vistas en el microscopio de luz en un barrido cervicovaginal.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

### **Hormona gonadotropina coriónica humana vaginal**

Definición conceptual: Prueba diagnóstica para ruptura prematura de membranas.

Definición operativa: Es la presencia de hormona gonadotropina coriónica humana en secreción cervicovaginal.

Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica

### **Criterios de Medición**

#### Cristalografía:

Se pasa a la paciente a sala de revisión, se coloca en posición de litotomía forzada, se coloca espejo vaginal sin gel, se visualiza cérvix uterino, con un hisopo se procede a tomar muestra endocervical, exocervical así como de fondo de saco y se realiza barrido en un porta objetos para después visualizar portaobjetos en microscopio de luz en 10 y 40 campos para después ver si existe o no la presencia de imágenes con forma de helechos, siendo positiva la prueba para ruptura prematura de membranas si se encuentran los mismos y negativa si no se encuentran las imágenes en forma de helechos.

#### Gonadotropina coriónica humana vaginal:

Se pasa a la paciente a sala de revisión, se coloca en posición de litotomía forzada, se coloca espejo vaginal sin gel, se visualiza cérvix uterino, se instilan de 3 a 5ml de sol salina al 0.9% en cérvix y vagina, se recolecta solución del lavado cervicovaginal en fondo de saco con una jeringa y se agita manualmente, después se coloca en una prueba de embarazo la cual es cualitativa y detecta la presencia de hormona gonadotropina coriónica humana con sensibilidad de 50 mUI/ml (Predictor), se considerara positiva cuando se presenten dos líneas rojas distintivas en la prueba, negativa cuando solo se presente una línea roja y no concluyente al no aparecer ninguna línea.



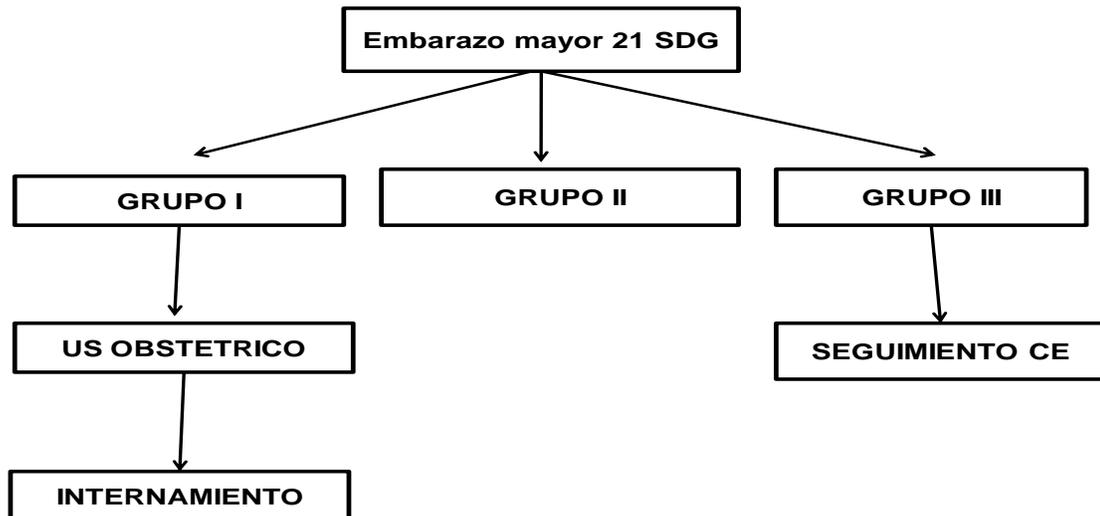
## DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

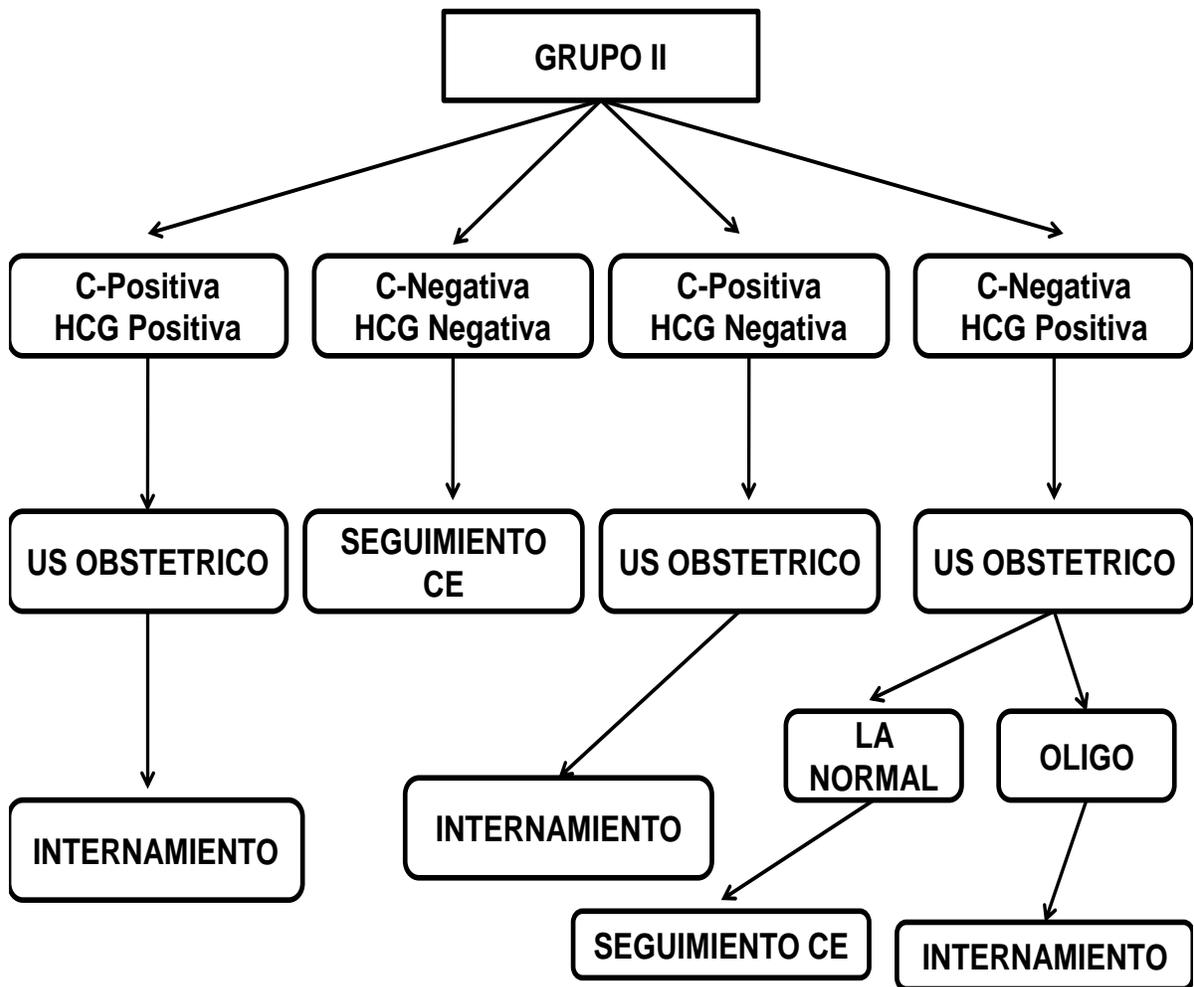
### Población en estudio

Mujeres embarazadas con más de 21 semanas de gestación sin y con datos clínicos de ruptura prematura de membranas que acuden a Urgencias de Ginecología y Obstetricia del Hospital Juárez de México, las cuáles se dividirán en tres grupos:

- a) Grupo I: Mujeres embarazadas de más de 21 semanas de gestación con datos clínicos (Valsalva positivo) de ruptura prematura de membranas.
- b) Grupo II: Mujeres embarazadas de más de 21 semanas de gestación con sospecha de ruptura prematura de membranas. Paciente refiere salida de líquido amniótico transvaginal lo cual no se corrobora clínicamente (Valsalva negativo).
- c) Grupo III: Mujeres embarazadas de más de 21 semanas de gestación sin ruptura prematura de membranas (Valsalva negativo y sin antecedente referido por la paciente de salida de líquido transvaginal)

A cada grupo se le realizara la prueba de cristalografía y de HCG en el lavado cervicovaginal y se determinara la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo mediante tablas de contingencia.





## CONSENTIMIENTO INFORMADO

### HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA EN EL LAVADO CERVICOVAGINAL VERSUS CRISTALOGRAFÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS



HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

Yo \_\_\_\_\_ autorizo a los Doctores Juan Jiménez Huerta/ Azcary Vázquez Tinajero PARA QUE ME INCLUYAN en el protocolo denominado "HORMONA GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA EN EL LAVADO CERVICOVAGINAL VERSUS CRISTALOGRAFÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS".

Reconozco que se me ha proporcionado información amplia y precisa acerca de los procedimientos diagnósticos a efectuar durante el estudio, que he comprendido y se me han resuelto las dudas que tengo acerca del mismo. Autorizo que se me realice dicha prueba diagnóstica dentro de las instalaciones del Hospital Juárez de México.

Tengo plena conciencia acerca de esta autorización y acepto los riesgos y beneficios por mi libre voluntad sin haber sido sujeto a ningún tipo de presión de acuerdo a los principios del consentimiento informado (NOM 168-SSA 1-1998 incisos 4.2 y 10.1 al 10.1.4).

Nombre y firma \_\_\_\_\_

Testigo (Nombre y firma) \_\_\_\_\_

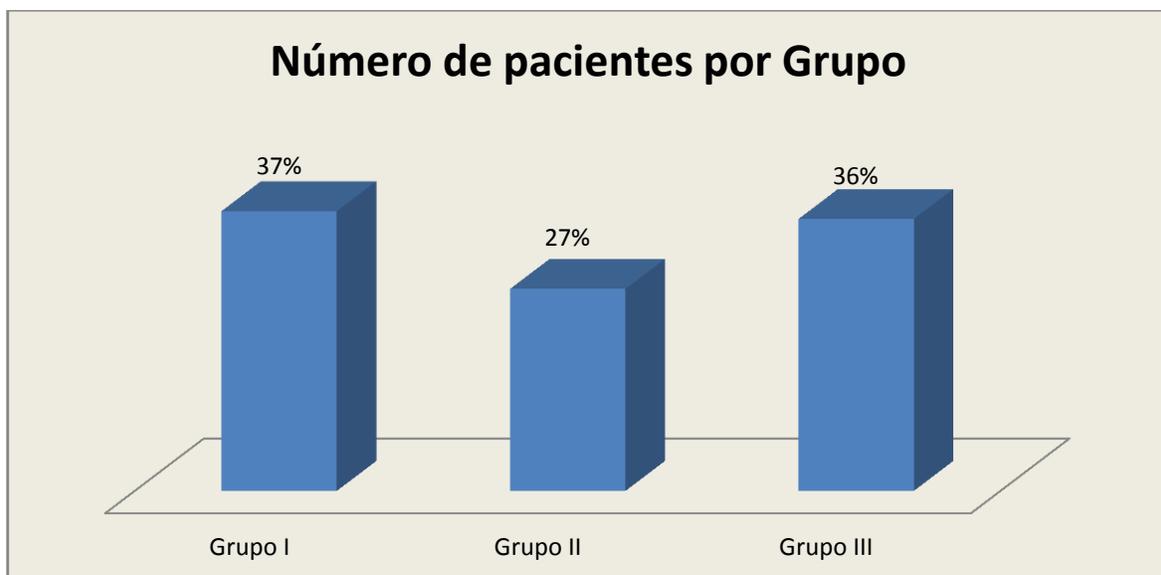
Testigo (Nombre y firma) \_\_\_\_\_

# ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN

## PACIENTES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO POR GRUPOS

Se incluyeron en total 194 pacientes, de las cuales fueron 72 en el grupo I (Pacientes con RPM documentada con salida de líquido amniótico transcervical al colocar el espejo vaginal), 52 en el grupo II (Pacientes que refirieron salida de líquido amniótico y no se documentó al colocar el espejo vaginal) y 70 en el grupo III (Pacientes que acudían a revisión por otro motivo, negando salida de líquido amniótico y sin observarse salida de líquido al colocar el espejo vaginal).

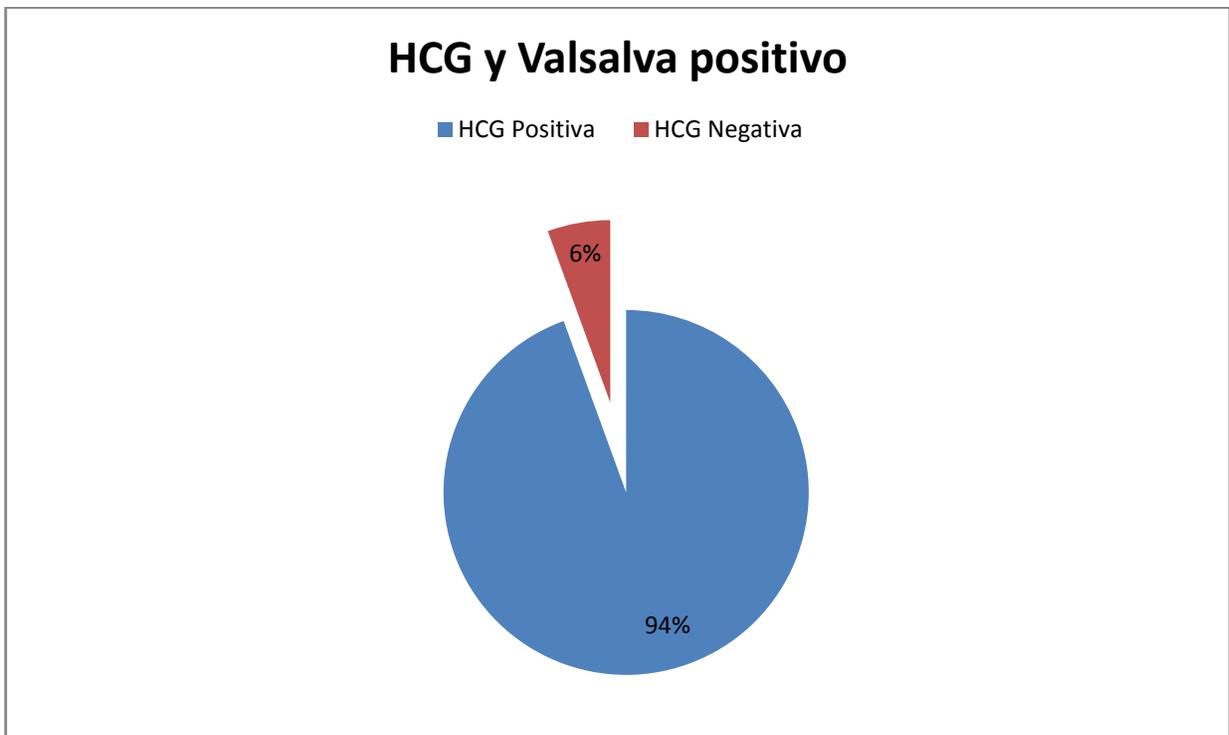
<b>Grupo I</b>	<b>72</b>
<b>Grupo II</b>	<b>52</b>
<b>Grupo III</b>	<b>70</b>



## GRUPO I

El grupo con mayor número de pacientes fue este (n:72). Se incluyeron las pacientes con embarazo mayor de 21 semanas con ruptura prematura de membranas corroborada por Tarnier positivo. A las pacientes de este grupo se les realizó la prueba de gonadotropina coriónica humana en lavado cervicovaginal con la técnica ya descrita y también la prueba de cristalografía, obteniéndose los siguientes resultados:

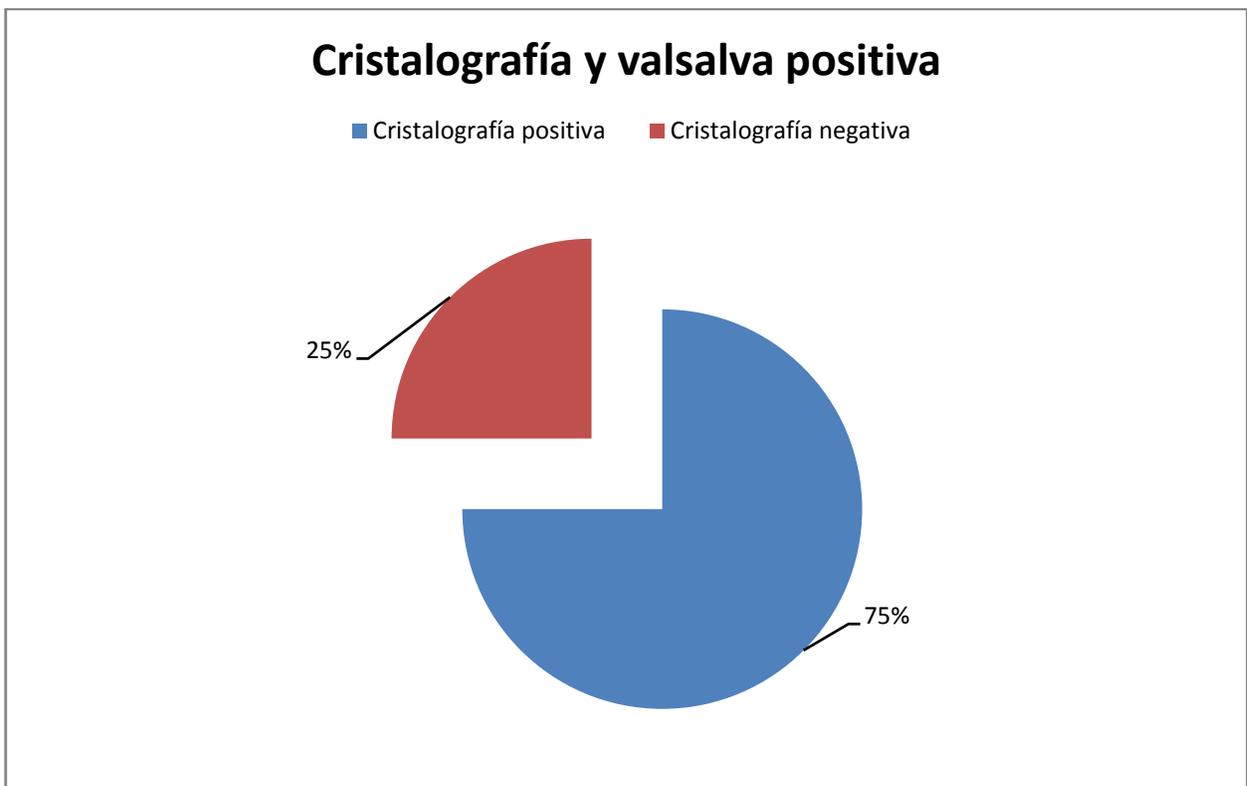
<b>HCG positiva</b>	<b>68</b>
<b>HCG negativa</b>	<b>4</b>



Como podemos observar del 100% de pacientes que se encuentran con RPM documentada por el valsalva positivo, hasta el 94% se logra diagnosticar con la prueba del lavado cervical midiendo cualitativamente la HCG.

En este grupo I, los resultados de la cristalografía fueron los siguientes:

<b>Cristalografía positiva</b>	<b>54</b>
<b>Cristalografía negativa</b>	<b>18</b>

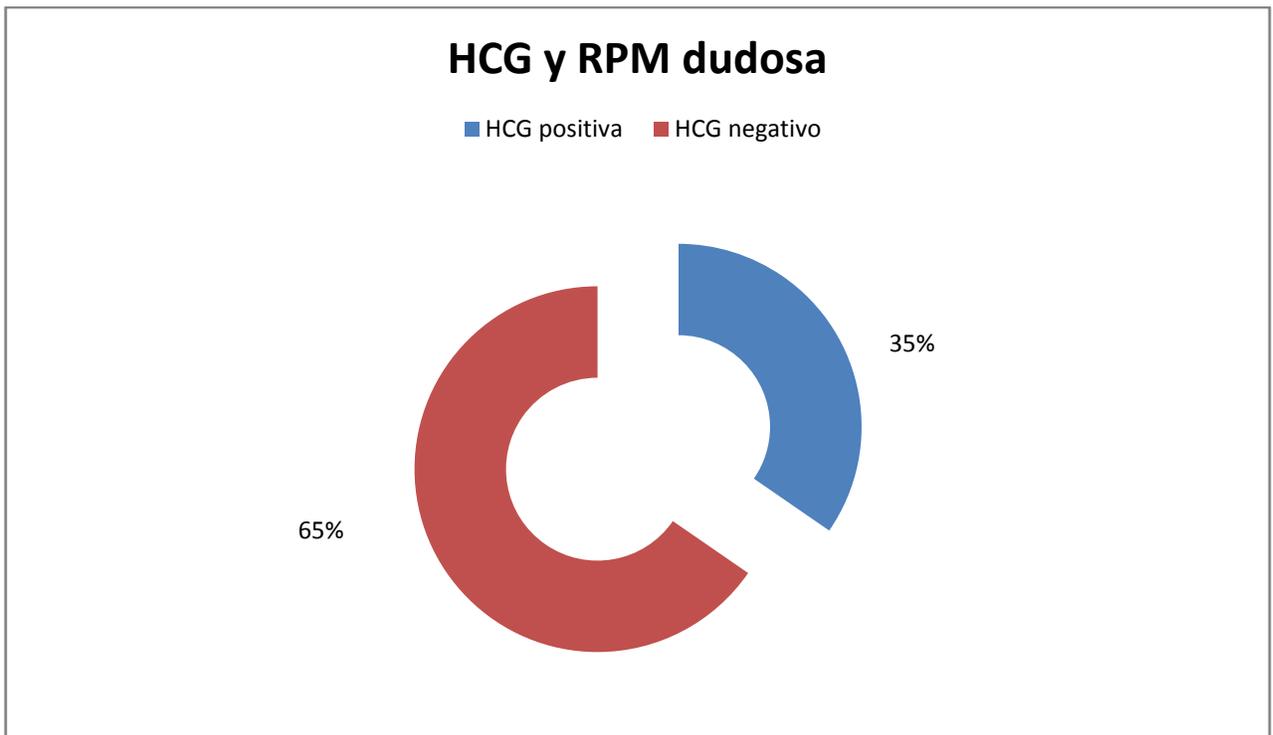


Como podemos observar, en este grupo en el cual la RPM está confirmada por la salida de líquido amniótico transcervical a la especuloscopia, la cristalografía solamente fue positiva en el 75% de las pacientes.

## GRUPO II

En este grupo, el número de pacientes fue de 52. Es el grupo en el que se incluyeron pacientes en las cuales existe duda sobre el diagnóstico de RPM, ya que ellas refieren el antecedente de haber presentado salida de líquido transvaginal pero al momento de realizárseles la especuloscopia no se confirma la salida de líquido transcervical. Se les realizó las dos pruebas diagnósticas, la HCG cualitativa en el lavado cervicovaginal y la cristalografía y se obtuvieron los siguientes resultados.

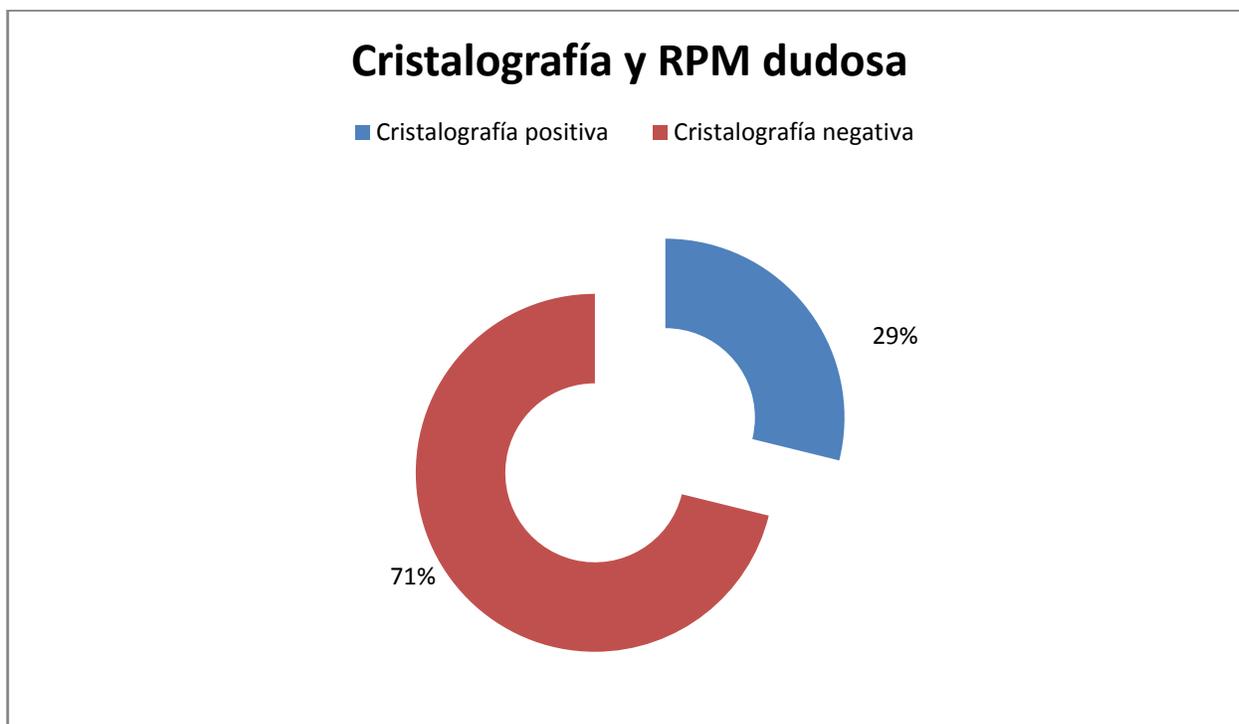
<b>HCG positiva</b>	<b>18</b>
<b>HCG negativo</b>	<b>34</b>



Como se observa, en este grupo de pacientes en las que existe duda si realmente existe RPM la HCG en el lavado cervicovaginal se reporta positiva solo en el 35% de ellas.

Ahora en este mismo grupo II, los resultados de la cristalografía fueron los siguientes:

<b>Cristalografía positiva</b>	<b>15</b>
<b>Cristalografía negativa</b>	<b>37</b>



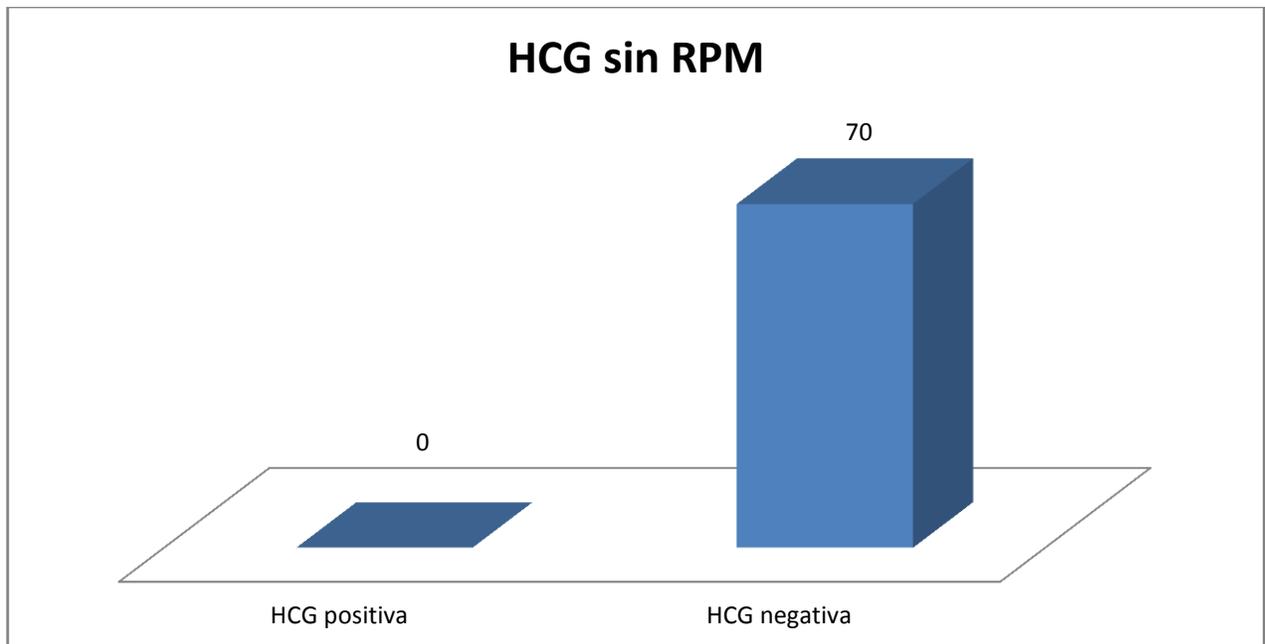
Como se observa en este grupo II donde existe duda del diagnóstico de la RPM, la cristalografía reporta como positivos el 29% de las pacientes, difiriendo hasta el 6% del resultado de la HCG en el lavado cervicovaginal que fue de 35%.

Estos resultados en este grupo tendrán más significancia estadística al obtener la sensibilidad y especificidad de cada prueba.

### GRUPO III

En este grupo el número de pacientes fue de 70. Se incluyeron pacientes que acudieron a consulta por otra razón, es decir que no presentaban ni referían salida de líquido transcervical por historia clínica ni por especuloscopia (valsalva negativo), es decir este es nuestro grupo control. A todas las pacientes de este grupo también se les realizó las dos pruebas, obteniéndose para la HCG en el lavado cervicovaginal los siguientes resultados:

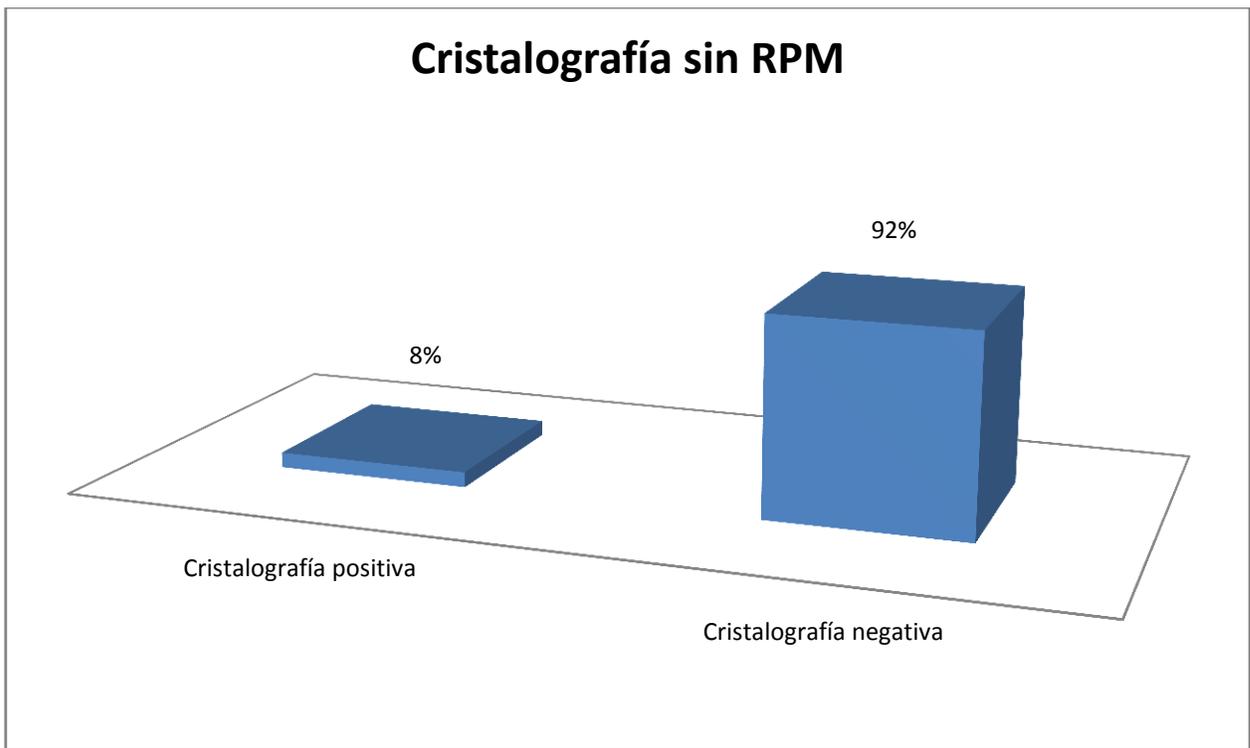
<b>HCG positiva</b>	<b>0</b>
<b>HCG negativa</b>	<b>70</b>



Como se puede observar el 100% de las pacientes que no presentaban RPM tuvieron un resultado negativo en la medición de la HCG en el lavado cervicovaginal.

Al realizarse la cristalografía a estas pacientes del grupo III se encontraron los siguientes resultados:

<b>Cristalografía positiva</b>	<b>5</b>
<b>Cristalografía negativa</b>	<b>65</b>



Como se puede observar solo el 92% de las pacientes sin RPM tuvieron una cristalografía negativa y el 8% tuvieron una cristalografía positiva a pesar de no tener RPM.

Para poder determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada prueba (cristalografía y HCG en el lavado cervicovaginal) fue necesario unir los grupos I y III tomándose como estándar de oro la salida de líquido amniótico a la especuloscopia (valsalva positivo).

Se realizó el análisis estadístico mediante tablas de contingencia como sigue:

Para la HCG cualitativa en el lavado cervicovaginal los resultados fueron los siguientes:

	<b>Valsalva (+)</b>	<b>Valsalva (-)</b>	
<b>HCG (+)</b>	<b>68</b>	<b>0</b>	<b>68</b>
<b>HCG (-)</b>	<b>4</b>	<b>70</b>	<b>74</b>
	<b>72</b>	<b>70</b>	<b>n: 142</b>

**Sensibilidad HCG** →  $68/68+4 = 0.94 \rightarrow 94\%$

**Especificidad HCG** →  $70/70+0 = 1.00 \rightarrow 100\%$

**Valor predictivo positivo** →  $68/68+0 = 1.00 \rightarrow 100\%$

**Valor predictivo negativo** →  $70/70+4 = 0.94 \rightarrow 94\%$

Para la cristalografía los resultados fueron los siguientes:

**Valsalva (+)    Valsalva ( - )**

<b>Cristalografía (+)</b>	<b>54</b>	<b>5</b>	<b>59</b>
<b>Cristalografía ( - )</b>	<b>18</b>	<b>65</b>	<b>83</b>
	<b>72</b>	<b>70</b>	<b>n: 142</b>

**Sensibilidad cristalografía**  $\rightarrow 54/54+18= 0.75 \rightarrow 75\%$

**Especificidad cristalografía**  $\rightarrow 65/65+5= 0.92 \rightarrow 92\%$

**Valor predictivo positivo**  $\rightarrow 54/54+5= 0.91 \rightarrow 91\%$

**Valor predictivo negativo**  $\rightarrow 65/65+18= 0.78 \rightarrow 78\%$

En las pacientes del grupo I (valsalva positiva) la distribución por edad gestacional es como se muestra en la siguiente tabla:

<b>Semanas de Gestación</b>	<b>No. Pacientes</b>
<b>25</b>	<b>1</b>
<b>26</b>	<b>1</b>
<b>27</b>	<b>2</b>
<b>28</b>	<b>1</b>
<b>29</b>	<b>2</b>
<b>30</b>	<b>3</b>
<b>31</b>	<b>4</b>
<b>32</b>	<b>5</b>
<b>33</b>	<b>4</b>
<b>34</b>	<b>5</b>
<b>35</b>	<b>6</b>
<b>36</b>	<b>8</b>
<b>37</b>	<b>11</b>
<b>38</b>	<b>8</b>
<b>39</b>	<b>6</b>
<b>40</b>	<b>5</b>

Como se puede observar la edad gestacional en la que más frecuentemente se encontró la Ruptura Prematura de Membranas pretérmino fue a las 36 semanas de gestación con 8 pacientes (19%) y la de término fue a las 37 semanas de gestación con 11 pacientes (37%).

## Resultados

El estudio se realizó con pacientes que acudían al servicio de Urgencias de Ginecología y Obstetricia del Hospital Juárez de México con las características ya descritas durante el periodo de Junio del 2009 a Junio del 2010.

Ingresaron al estudio en total 194 pacientes, divididas en 3 grupos, de las cuales solo 72 (37%) pacientes tenían confirmada la presencia de RPM (Grupo I-Valsalva positivo), en 52 (27%) pacientes había duda del diagnóstico de RPM (Grupo II) y 70 (36%) pacientes no había ruptura (Grupo III). A todas se les realizó HCG vaginal cualitativa y cristalografía.

Se encontraron de las pacientes que presentaban RPM (Grupo I) el 58% (42) fueron pretérmino y 42% (30) fueron de término. La menor edad gestacional fue de 25 SDG y la mayor edad gestacional fue de 40 SDG. La media de edad para este grupo fue de 27 años.

La edad gestacional en la que más se presentó la RPM pretérmino fue a las 36 semanas de gestación (19%) y la RPM de término fue a las 37 semanas (37%). En este grupo I, la HCG en el lavado cervicovaginal cualitativa fue positiva en 68 pacientes (94.4%) y negativa en 4 pacientes (5.6%). La cristalografía solo fue positiva en 54 pacientes (75%) y negativa en 18 pacientes (25%).

De las pacientes incluidas en el grupo II (n=52) la menor edad gestacional fue de 24 SDG y la mayor de 39 SDG. La media de edad fue de 29 años. La HCG en el lavado cervicovaginal cualitativa fue positiva en 18 pacientes (35%) y negativa en 34 pacientes (65%). La cristalografía fue positiva solo en 15 pacientes (29%) y negativa en 37 pacientes (51%).

En el grupo III que son las pacientes sin RPM (n=70), la menor edad gestacional fue de 29 SDG y la mayor fue de 40 SDG. La media de edad fue de 30 años. La HCG en el lavado cervicovaginal cualitativa fue negativa en todas las pacientes y la cristalografía fue positiva en 5 pacientes (7%) y negativa en 65 pacientes (93%).

Para poder calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de cada prueba fue necesario juntar los datos del grupo I y III, se tomo como estándar de oro para diagnóstico de ruptura de membranas la salida de líquido amniótico transcervical (Valsalva positivo) y se realizaron tablas de contingencia ya descritas y se obtuvieron los siguientes resultados:

La cristalografía presentó una sensibilidad de apenas el 75%, una especificidad de 92%, un valor predictivo positivo de 91% y un valor predictivo negativo de 78%, a diferencia de la HCG en el lavado cervicovaginal que presentó una sensibilidad de 94%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo de 94%.

Como se puede observar existe una diferencia del 19% en la sensibilidad y del 16% en el valor predictivo negativo entre ambas pruebas diagnósticas lo cual es estadísticamente significativo, por lo que en este estudio se comprueba que la medición de la HCG cualitativa en el lavado cervicovaginal es mejor prueba para diagnóstico de RPM que la cristalografía.

## CONCLUSIONES

La RPM constituye un serio problema obstétrico debido a que es responsable de un gran número de partos pretérminos y de muertes perinatales. El diagnóstico preciso de RPM es difícil debido a que no existe un método ideal, y sólo la combinación de ellos permite confirmarla. En la búsqueda de un método de diagnóstico único se han propuesto diversas pruebas bioquímicas en fluidos cérvicovaginales, como lo son la prolactina, la  $\alpha$ -fetoproteína y la fibronectina fetal, aunque no con resultados satisfactorios. Como ya se mencionó algunos autores han descrito una asociación entre las concentraciones elevadas de  $\beta$ -hCG en fluidos vaginales con la presencia de RPM, por lo que se plantea como una opción útil en el diagnóstico de RPM.

Las pacientes con RPM tienen valores mucho mayores de concentraciones de  $\beta$ -hCG que las pacientes sin RPM. Existen evidencias clínicas y experimentales que avalan el concepto de que el líquido amniótico constituye una fuente de origen para explicar la presencia de concentraciones elevadas de esta hormona en la RPM y así poder detectarla ya sea de manera cuantitativa o cualitativa en el lavado cervicovaginal. Al existir una solución de continuidad en las membranas ovulares ocurre salida de líquido hacia vagina que se mezcla con las secreciones del cérvix y del fondo de saco vaginal, y altera las concentraciones basales locales permitiendo así tomar un lavado cervicovaginal para medir de manera cuantitativa o cualitativa y así realizar el diagnóstico de RPM.

La determinación de hCG (cualitativo) en fluidos vaginales como marcador de RPM presenta ciertas ventajas: posee una alta sensibilidad, especificidad y alto valor de predicción negativo y positivo, además del corto tiempo necesario para su determinación (5 minutos).

En ausencia de contaminación sanguínea, la determinación de hCG en secreciones vaginales puede garantizar el diagnóstico de RPM en los casos de ruptura dudosa y puede ser utilizado como estudio complementario para su diagnóstico. Takanobu y col. obtuvieron una sensibilidad de 100 %, especificidad de 96,5 %, valor de predicción positivo de 88,9 %, valor de predicción negativo de 100 % y eficiencia de 97,2 % lo cual es semejante a los valores obtenidos en el presente trabajo. Por su parte, Li y Chang, señalaron una sensibilidad de 80 %, especificidad de 70 %, valor de predicción positivo 72,7 %, valor de predicción negativo de 77,8 % y eficiencia de 75%, ligeramente por debajo a las cifras obtenidas en este estudio.

El estudio efectuado por Anai y su grupo revela diferencias en los niveles de hGC vaginal en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino. Encontraron que el nivel promedio en mujeres con embarazo normal era de 37.9, 9.5 y 6.3 mUI/mL, durante el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente, mientras que el nivel promedio en las mujeres con RPM pretérmino era de 420.6 mUI/mL.

Esim Esra y colaboradores realizaron la prueba cuantitativa comparando pacientes con RPM, sin RPM y con duda, reportando sensibilidad de 68%, especificidad de 95%, valor predictivo negativo de 90% y valor predictivo positivo de 82%.

Cooper Amy y asociados utilizaron la hGC cualitativa vaginal en mujeres con embarazo normal y con RPM; reportaron sensibilidad de 79%, especificidad de 96%, valor predictivo positivo de 95% y valor predictivo negativo de 84%. En este estudio, la hGC vaginal presentó sensibilidad de 94%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 94%.

El costo de las pruebas usuales para el diagnóstico de RPM varía desde unos pesos en el caso de la prueba con papel de nitrazina y cristalografía hasta miles de pesos para una amniocentesis con infusión de índigo carmín.

La prueba de AmniSure es prometedora; no obstante, su costo y acceso son limitantes. El costo mínimo de la prueba cualitativa de hGC vaginal es atractivo, su tecnología está disponible y es muy fácil de usar, sobre todo en instituciones de salud de segundo y tercer nivel de nuestro país.

La amniocentesis e instilación con índigo carmín es el estándar de oro para evaluar la RPM. Sin embargo es invasivo y costoso, por lo que no es factible utilizarlo en el medio en el que nos encontramos.

La determinación de hGC vaginal cualitativa para el diagnóstico de RPM es más sensible y específica que la prueba de cristalografía. Es un examen de bajo costo y muy fácil de realizar que puede ayudar a establecer el diagnóstico de RPM en casos dudosos, lo cual evitaría admisiones hospitalarias innecesarias, manejos inapropiados o procedimientos invasivos.

Se necesita realizar mayores estudios aleatorizados y multicéntricos en los que se utilice el estándar de oro en RPM para valorar la capacidad diagnóstica de la prueba de hGC vaginal cualitativa.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fernando Augusto López-Osma. Premature rupture of fetal membranes: from the physiopathology to the early markers of the disease. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* Vol. 57 No. 4, 2006 (279-290)
2. Sakala EP. *Obstetrics and Gynecology*, second ed. Lippicott Williams and Wilkins, 2000.
3. F. Gary Cunningham. *Obstetricia de Williams*. Vigésimo segunda edición. Hormonas placentarias; 2006:70-74.
4. Steven G. Gabbe, Jennifer R. Niebyl, Joe Leigh Simpson. *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*, 4th ed 2007: 7-11.
5. Kingdom, J.C.P., Kelly, T., MacLean, A.B., MacAllister, E.J.: Rapid one step urine test for human chorionic gonadotrophin in evaluating suspected complications of early pregnancy. *British Medical Journal* 302:1308-1311, 2001
6. Ren S-G Braunstein GD. Human chorionic gonadotropin, *Seminars Reprod Endocrinol* 10:95, 1992.
7. Summers AM, Farrell SA, Huang T, Meier C, Wyatt PR. Maternal serum screening in Ontario using the triple marker test. *J Med Screen* 2003; 10:107-11.
8. Glinoe D. The Regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18:404-33.
9. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 32:411-28
10. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101:178-93
11. ACOG Practice Bulletin Number 80. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Premature rupture of membranes. April, 2007.
12. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm prelabour rupture of membranes. Green-Top Guideline No. 44 London: RCOG; 2006.

13. Mercer BM, Goldenberg RL. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. national institute of child health and human development maternal-fetal medicine units network. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1216-21
14. Harger JH. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:130-7.
15. Mercer BM, Goldenberg RL. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. national institute of child health and human development maternal-fetal medicine units network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:738-45
16. Naeye RL. Factors that predispose to premature rupture of the fetal membranes. *Obstet Gynecol* 2001; 60:93-8.
17. Canavan TP. An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59:669-77
18. Ananth CV. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996;88:309-18
19. Greig PC. The diagnosis of intrauterine infection in women with preterm premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:849-63
20. Parry S. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998;338:663-70.
21. Maradny EE. Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:843-9.
22. Nagase H. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274:21491-4
23. Brew K. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochim Biophys Acta* 2000;1477:267-83.
24. Artal R. Fetal and maternal copper levels in patients at term with and without premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1999; 53:608-10
25. Casey ML. Lysyl oxidase (ras resection gene) expression in human amnion: ontogeny and cellular localization. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:167-72

26. Arechavaleta F. Production of matrix metalloproteinase-9 in lipopolysaccharide-stimulated human amnion occurs through an autocrine and paracrine proinflammatory cytokine-dependent system. *Biol Reprod* 2002;67:1952-8
27. Fuks A. Polymorphism of fas and fas ligand in preterm premature rupture of membranes in singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1132-36.
28. Alexander JM. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000
29. Méndez JA. Hormona gonadotropina coriónica humana vaginal versus cristalografía y papel de nitrazina para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas. *Anales médicos*. Vol 52 Num 1 2007; 22-26.
30. Friedman ML. Diagnosis of ruptured fetal membranes. clinical study and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:544-50
31. Egarter C. Antibiotic treatment in premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:589-97
32. Harding JE, Pang J. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:139-9
33. Pattinson RC. Makin JD. The use of dexamethasone in women with preterm premature rupture of the membranes: a multicentre double blind, placebo controlled, randomized trial. Dexiprom Study Group. *S Afr Med J* 1999;89: 865-70
34. ACOG Committee Opinion No. 273. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation 2002;99: 871-3
35. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Antenatal corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome, Green-top Guideline No 7, London; RCOG; 2004
36. Caughey AB, Parer JT. Recommendations for repeat courses of antenatal corticosteroids: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1221-9
37. Kenyon, S. Boulvain, M. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2008

38. Mercer BM. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. JAMA 1997;278: 989-95
39. Kenyon SL, Taylor DJ. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabor rupture of fetal membranes: the ORACLE randomized trial. ORACLE Collaborative Group, Lancet 2001; 357: 979-88
40. ACOG. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. ACOG Committee Opinion No 289. Obstet Gynecol 2002; 100:1405-12
41. Jazayeri A. Tocolysis does not improve neonatal outcome in patients with preterm rupture of the membranes. Am J Perinatol 2003; 20: 189-93
42. Perinatal care at the threshold of viability. ACOG Practice Bulletin No 38. ACOG. Obstetricians and Gynecologists 2002; 100: 617-24
43. Anai T, Tanaka Y, Hirota Y. Vaginal fluid hcg levels for detecting premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 1997;89:261-264
44. Kim YH, Park YW. Vaginal fluid human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes. Acta Obstet Gynecol Scand 2005 84:802-5
45. Sebastián Carranza Lira, Marisa Negrete López. Utilidad de la detección de HCG en el lavado cervicovaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas. Ginecol Obstet Mex 2009;77(3):142-6
46. Cooper AL. Qualitative human chorionic gonadotropin testing of cervicovaginal washings for the detection of preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:539-547
47. Esim E et al. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of HGCh in vaginal washing fluid. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 107: 37-40.
48. Gesualdo Bufalino Fianchino.  $\beta$ -hCG en fluidos vaginales como marcador de rotura prematura de membranas. Rev Obstet Ginecol Venez v.63 n.4 Caracas oct. 2003
49. Li HY, Chang TS. Vaginal fluid creatinine, human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein levels for detecting premature rupture of membranes. Chin Med J 2000;63(9):686-690

50. Bernstein P, Stern R, Lin N, Furgiuele J, Karmen A, Comerford-Freda M, et al.  $\beta$ -human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(4):870-873.
51. Takanobu, A, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997;89:261-264