



CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECO-
OBSTETRICIA NUMERO 3
JEFATURA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

DETERMINACION CUALITATIVA DE FRACCION BETA DE GONADOTROPINA
CORIONICA HUMANA EN VAGINA PARA EL DIAGNOSTICO DE RUPTURA
PREMATURA DE MEMBRANAS

Para Obtener El Grado De Especialista En Ginecología Y Obstetricia.

Presenta:

DR. SALVADOR JULIAN DIAZ ARROYO
RESIDENTE CUARTO AÑO GINECOLOGÍA Y OBSTÉTRICA

Investigador responsable:

DR MAX VILLALPANDO ROSALES

Investigador asociado

DR. JOSE GREGORIO CRUZ DURAN



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.

IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

Responsable de la Investigación:

Nombre

Dr. Max Villalpando Rosales

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia

Adscripción

UMAE Hospital de Ginecología n°3 La Raza, servicio de Ginecología

Domicilio:

Vallejo 266 y 270 colonia La Raza Delegación Azcapotzalco México Distrito Federal

Teléfono: 57-24-59-00

Correo: maxvir78@hotmail.com

Investigador asociado

Nombre

Dr. Jose Gregorio Cruz Duran

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia

Adscripción

UMAE Hospital de Ginecología n°3 La Raza, servicio de tococirugia

Domicilio:

Vallejo 266 y 270 colonia La Raza Delegación Azcapotzalco México Distrito Federal

Teléfono: 57-24-59-00

Correo: 27jgcd@gmail.com

Investigador Principal

Nombre

Dr. Salvador Julián Díaz Arroyo

Médico Residente de cuarto año Ginecología y Obstetricia.

Adscripción

UMAE Hospital de Ginecología n°3 La Raza, servicio de Ginecología

Domicilio:

Vallejo 266 y 270 colonia La Raza Delegación Azcapotzalco México Distrito Federal

Teléfono: 57-24-59-00

Correo: diaz_julian@hotmail.com

FIRMAS DE AUTORIZACION

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud

Dra. María Guadalupe Veloz Martínez
Jefe de la división de Investigación en Salud

Dra Verónica Quintana Romero
Jefe de la división de Educación en Salud

Dr Max Villalpando Rosales
Investigador responsable de la tesis
Medico de base adscrito a la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología
y Obstetricia No 3 Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS México DF

Dr Jose Gregorio Cruz Duran
Investigador asociado de la tesis
Jefe de servicio de la unidad tocoquiurgica de a la Unidad Médica de Alta
Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3 Centro Médico Nacional "La
Raza" IMSS México DF

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa por su apoyo y amor incondicional y siempre presente a pesar de las dificultades en el camino recorrido

A mis profesores y autoridades de enseñanza el Dr. Juan Carlos Hinojosa la Dra. Verónica Quintana y la Dra. Guadalupe Veloz así como mis asesores de tesis el Dr. José Gregorio Cruz Duran y el Dr. Max Villalpando Rosales por su ardua labor, paciencia y facultad de enseñanza en momentos clave de mi formación

A mis padres por su educación y enseñanzas de vida que sin ellos no sería lo que soy y sin ellos no podría estar en este camino

INDICE

	PAGINAS
1.-Resumen	6
2.- Marco Teórico	8
3.- Justificación	18
4.- Planteamiento del problema	19
4.1Pregunta de investigación	20
5.- Objetivos	20
5.1General	20
5.2 Específicos	20
6.- Hipótesis	20
7.- Material y Método	20
7.1Tipo de estudio	21
7.2Universo de estudio	21
7.3Muestreo	21
7.4Criterios de selección	22
7.5Análisis estadístico	23
7.6Determinación de variables	25
8.- Descripción general del estudio	26
9.-Aspectos éticos	27
10.- Recursos y materiales	29
11.- Resultados	30
12- Discusión	35
13. Conclusiones	37
14.- Referencias bibliográficas	39
15.- Anexos	43

Resumen

Determinación cualitativa de fracción beta de gonadotropina corionica humana en vagina para el diagnostico de ruptura prematura de membranas

Antecedentes

Se han descrito una asociación entre las concentraciones de fracción B-HGC en lavados vaginales con solución fisiológica con la presencia de ruptura prematura de membranas (RPM) por lo que su determinación es una opción útil sobre todo en aquellas pacientes que las características clínicas y presentación del cuadro hacen difícil el diagnóstico; el fundamento se basa en el hecho de que las pacientes con RPM tienen concentraciones medibles de fracción beta de Hormona Gonadotrofina Coriónica la cual está ausente en las pacientes que no tienen liquido amniótico en cavidad vaginal. Se han realizado estudios para medir la sensibilidad y especificidad de la HGC donde se han encontrado sensibilidades por arriba del 90% al igual que valores predictivo positivo y negativo estadísticamente relevantes

Objetivo

Identificar si la determinación cualitativa de fracción beta de gonadotropina coriónica humana en vagina en pacientes con ruptura prematura de membranas en embarazos del 2do y 3er trimestre es un método eficaz para el diagnostico; así como la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba.

Material y métodos

Estudio longitudinal, prospectivo, prolectivo y analítico .que se realizará durante los meses de junio a diciembre de 2015 en la Unidad médica de alta especialidad Hospital de Gineco Obstetricia número 3 del IMSS en 168 pacientes hospitalizadas con Embarazo del 2do y 3er trimestre; se clasificaran 2 grupos de estudio los cuales serán: a) pacientes con diagnóstico confirmado de ruptura prematura de membranas, b) pacientes sin RPM. En los servicios de labor, perinatología y medicina materno fetal de la UMAE HGO 3, se identificará a las paciente con el diagnostico presuncional de ruptura prematura de membranas mediante interrogatorio dirigido y el diagnostico referido en la nota de ingreso y

expediente clínico se realizara exploración vaginal armada con espejo para visualizar el fondo del saco y el cérvix en busca de salida de líquido amniótico, se efectuara prueba de cristalografía posteriormente se irrigara el fondo del saco posterior con 3 ml de solución salina estéril, con una jeringa de 5 ml, y con la misma jeringa se aspiraran los lavados vaginales del fondo del saco.

La muestra se depositara en una prueba para detección de hormona gonadotropina coriónica humana cualitativa la cual determinara positividad o negatividad a la presencia de la hormona con sensibilidad de 200 mUI/mL; se calculó el tamaño de muestra para determinación de dos variables dicotómicas; el análisis estadístico se realizara mediante frecuencias simples y porcentajes, se realizara cálculo de sensibilidad y especificidad mediante tablas de 2x2 .

Recursos e infraestructura

Para la elaboración del estudio se utilizarán recursos aportados por el investigador y las pacientes serán entrevistadas y exploradas en los servicios de perinatología tococirugia medicina materno fetal de el Hospital de Ginecología y Obstétrica numero 3 Centro Médico Nacional La Raza

Experiencia del grupo

5 años

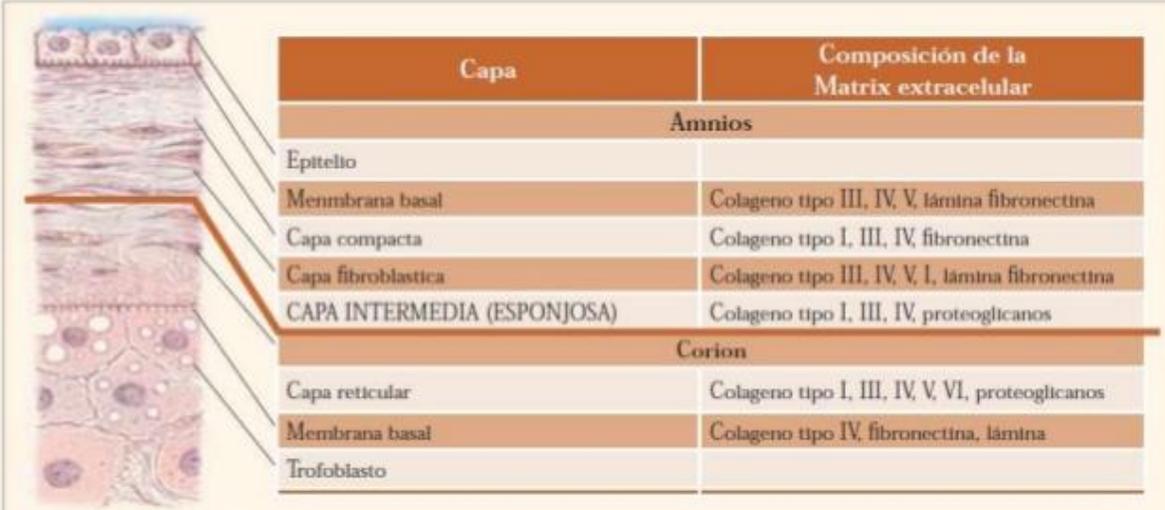
Tiempo a desarrollarse

El presente estudio se desarrollará en el periodo de tiempo de febrero a diciembre del año 2015

2.-MARCO TEÓRICO

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS (RPM)

Las membranas fetales y el líquido amniótico tienen funciones que permiten la protección, el crecimiento y el desarrollo normal del feto. Las membranas fetales forman una barrera que mantiene el ambiente intraamniótico estéril y normalmente se rompen de forma espontánea durante el trabajo de parto, probablemente debido a los efectos de las contracciones uterinas repetidas. (1)



Capa	Composición de la Matrix extracelular
Amnios	
Epitelio	
Membrana basal	Colageno tipo III, IV, V, lámina fibronectina
Capa compacta	Colageno tipo I, III, IV, fibronectina
Capa fibroblástica	Colageno tipo III, IV, V, I, lámina fibronectina
CAPA INTERMEDIA (ESPONJOSA)	Colageno tipo I, III, IV, proteoglicanos
Corion	
Capa reticular	Colageno tipo I, III, IV, V, VI, proteoglicanos
Membrana basal	Colageno tipo IV, fibronectina, lámina
Trofoblasto	

Figura 1 Representación esquemática de las membranas amnióticas y su composición (1)

La ruptura prematura de membranas (RPM) es la solución de continuidad de las membranas corioamnióticas que sobreviene antes del inicio del trabajo de parto, se produce del 4.5 al 7.6% de las mujeres embarazadas a nivel mundial (1), en 5-15% de todos los partos a término y en 20-40% de los partos pretérminos y constituye una de las mayores dificultades de la obstetricia moderna. También es uno de los dilemas diagnósticos más comunes en la actual práctica clínica por su variedad de presentación

Se le considera estadísticamente una causa importante de morbilidad materna y se le ha relacionado hasta con un 10% de la mortalidad perinatal. La frecuencia de RPM en México se ubica entre el 10 y 20% de los nacimientos; (2) y

es un problema de salud pública, ya que es una de las principales causas de complicaciones neonatales y obstétricas en nuestro país, siendo la primera causa de morbilidad y mortalidad neonatal. (2)

La RPM tiene un origen multifactorial y entre los factores de riesgo se encuentran: infecciones de transmisión sexual, infecciones urinarias, índice de masa corporal bajo, tabaquismo, parto pretérmino previo, distensión uterina por polihidramnios o embarazo múltiple, nivel socioeconómico bajo, conización cervical, cerclaje cervical, amniocentesis, deficiencias nutricionales de cobre y ácido ascórbico, así como sangrado vaginal del segundo o tercer trimestre del embarazo. El riesgo de recurrencia de la RPM es del 16 al 32%. (3) Una mujer con antecedente de RPM tiene un riesgo de parto pretérmino de 13.5% contra 4.1% de una mujer sin dicho antecedente (RR 3.3). Por otra parte, la infección se considera el principal factor etiológico. La infección local o sistémica se encuentra en un porcentaje elevado de mujeres que presentan RPM y PP, por lo que se postula que de manera directa o indirecta, la existencia de un proceso infeccioso puede inducir RPM y PP.

CAUSAS	
Infecciosas	Ureaplasma urealyticum, mycoplasma hominis; streptococcus agalactiae; fusobacterium y Gardnerella vaginalis.
Aumento del Volumen uterino	Polihidramnios y embarazo múltiple
Hemorragia subcoriónica	
coito	
Estrato socioeconómico bajo	
Anormalidades estructurales bioquímicas	
Trauma materno	
Abuso de sustancias	
Patología del Cuello Uterino	

Tabla 1 Causas de Ruptura prematura de membranas (3,4)

Si el trabajo de parto no es inducido, en el 60 al 70% de los casos el trabajo de parto comienza espontáneamente en un periodo de 24 horas y en cerca del 95% en un periodo no mayor a 72 horas. (3,4)

La RPM se asocia a infección perinatal, oligohidramnios, compresión del cordón umbilical, amnioítis (13-60%) y desprendimiento prematuro de placenta normo inserta en un 4-12%. El riesgo de estas complicaciones aumenta conforme disminuye la edad gestacional al momento de la ruptura. Aunque la mayoría de los casos de RPM ocurren después de las 32 semanas de gestación, el síndrome de dificultad respiratoria es la principal causa de mortalidad y morbilidad perinatal, seguido de sepsis, hemorragia periventricular y enterocolitis necrotizante (figura 2). (4)

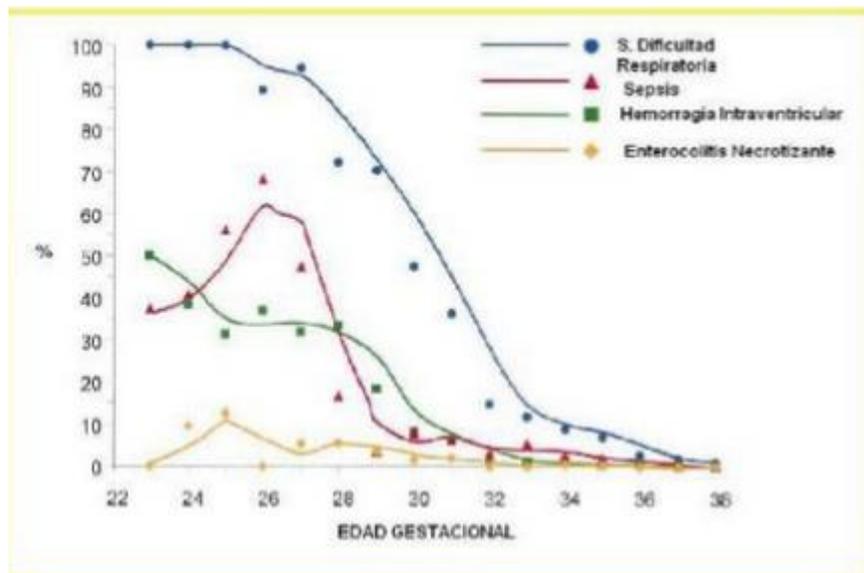


Figura 2 Grafica que muestra edad gestacional y porcentaje de complicaciones al nacimiento (4)

El conocer la historia natural y los principales factores de riesgo de la RPM y PP es importante para aconsejar a la paciente sobre la evolución del padecimiento así como en la detección y manejo oportuno de los factores predisponentes que aumentan la probabilidad de ruptura, y así disminuir la morbi-mortalidad materno-fetal asociada a RPMP y parto prematuro(4)

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.

La ruptura de las membranas fetales durante el trabajo de parto, se ha atribuido a una debilidad generalizada de éstas debido a las contracciones uterinas y al estiramiento repetido. Se ha encontrado disminución de la fuerza tensil de las membranas luego del trabajo de parto, comparado con aquellas en las que se termina el embarazo por cesárea.

En la RPM ha sido más difícil establecer debilidad en las membranas fetales cuando ésta ocurre, al compararlas con membranas que fueron rotas artificialmente durante el trabajo de parto. Se ha identificado un área cercana al lugar de ruptura y se ha descrito como “zona de morfología alterada”, presente antes de la ruptura de la membrana y debida al trabajo de parto. Según Malak et al. Es posible que esta zona represente el sitio desde donde se inicie el proceso de ruptura. (4) Nuevos estudios han intentado determinar si estos cambios ocurrían previamente al trabajo de parto. McLaren et al. en su estudio publicado consideraron tomar muestras de las membranas fetales a diferentes regiones, encontrando las siguientes diferencias: las membranas cervicales pudieran representar una región de debilidad estructural susceptible a la ruptura de membranas durante el trabajo de parto, y las relaciones paracrinas entre las membranas fetales y el miometrio pudieran estar afectadas cualitativamente entre diferentes regiones del útero. (4)

El diagnóstico precoz y preciso de la RPM permite realizar intervenciones específicas, de acuerdo con la edad gestacional diseñadas para optimizar los resultados y minimizar las complicaciones graves; en cambio una mala interpretación dada la subjetividad de los métodos utilizados en el diagnóstico

pueden dar lugar a intervenciones obstétricas innecesarias como hospitalización, administración de corticosteroides e incluso la inducción al parto. (5)

DIAGNOSTICO

En la mayoría de los casos de RPM el diagnóstico se hace con base en la historia clínica y la exploración física, y es confirmado por la visualización del líquido que pasa por el conducto cervical. Si el diagnóstico está en duda, existen pruebas diagnósticas complementarias. El primero de los procedimientos es la especuloscopia, que permite apreciar salida de líquido amniótico a través del orificio externo del cuello uterino en forma espontánea o a través de la compresión manual del abdomen materno que moviliza el polo fetal pelviano, de modo que facilita la salida de líquido. Cuando el diagnóstico es evidente la altura uterina es menor que en los controles previos y las partes fetales se palpan con facilidad



Figura 3 Imagen que muestra como se realiza la exploración vaginal armada con espejo vaginal (10)

El diagnóstico 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 cavidad vaginal, reportando que la prolactina y la alfafetoproteína no eran marcadores útiles. (6) Posteriormente se compararon tres marcadores como fibronectina fetal, alfafetoproteína y diamino-oxidasa y se concluyó que la fibronectina fetal tuvo un alto valor diagnóstico, sin embargo, la fibronectina fetal está presente en secreciones vaginales en el 50% de las mujeres que tienen parto pretérmino con membrana íntegra (6). En los casos donde no existe RPM, los métodos tradicionales se han asociado con tasas de falsos positivos y falsos negativos de

17,4% y 9,4%, respectivamente ⁽⁶⁾. Los resultados falsos positivos de la prueba de nitrazina se han asociado con cervicitis, vaginitis, contaminación vaginal por semen, orina alcalina y sangre.

La ausencia de una prueba no invasiva “ideal” para el diagnóstico de RPM ha llevado a la búsqueda de marcadores bioquímicos alternativos. Se han evaluado las concentraciones vaginales de diaminooxidasa, prolactina, alfafetoproteína (AFP), fibronectina fetal y proteína fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-1) ⁽⁷⁾. Sin embargo, la prolactina y la AFP no son marcadores útiles en la RPM debido a que sus concentraciones se sobreponen entre las embarazadas con y sin RPM ⁽⁸⁻⁹⁾. Más aún, la liberación crónica de fibronectina previo al parto en embarazadas con membranas intactas puede llevar a resultados falso positivos ⁽⁹⁾. La IGFBP-1 tiene una sensibilidad de 74,4% y un valor predictivo negativo de 55,6% ⁽¹⁰⁾.

HORMONA GONADOTROFINA CORIONICA

La Hormona Gonadotropina Coriónica Humana (HGC) es una glicoproteína compuesta de 244 aminoácidos, con un peso molecular de 36,7 kDa. Sus dimensiones totales son de 75×35×30 angstroms (7,5×3,5×3 nanómetros). Es heterodimérica, con una subunidad β (beta) que es única para la hCG, y con una subunidad α (alfa) idéntica a la de la hormona luteinizante (LH), la hormona folículo-estimulante (FSH), y la hormona estimulante del tiroides (TSH). La subunidad α (alfa) tiene 92 aminoácidos de largo y unas dimensiones de 60×25×15 angstroms (6×2,5×1,5 nm). La subunidad β de la HGC contiene 145 aminoácidos y unas dimensiones de 6,5×2,5×2 nm, codificados mediante seis genes muy homólogos que están dispuestos en tándem y en pares invertidos en el cromosoma 19q 13.3 - CGB ⁽¹¹⁾. Las dos subunidades crean un pequeño núcleo hidrófobo rodeado por una gran superficie con una proporción área volumen 2,8 veces mayor que la de una esfera. La gran mayoría de los aminoácidos exteriores son hidrófilos.

La gonadotropina coriónica (HGC) es producida exclusivamente por el sinciotrofoblasto en la placenta ⁽¹²⁾. Con la progresión del embarazo, la concentración promedio se incrementa en la circulación materna hasta aproximadamente 54.000 mUI/mL a las 8-12 semanas de gestación. Posteriormente declina alcanzando una meseta aproximadamente a las 20 semanas. Estas concentraciones se mantienen alrededor de 12.000 mUI/mL durante el tercer trimestre. Está presente en el líquido amniótico al igual que en la sangre y la orina materna en concentraciones que varían de 2.000 a 70.000 mUI/mL ⁽¹²⁾. También es secretada por las glándulas cervicales, por lo tanto debe estar presente en ciertas cantidades en la cavidad vaginal detectada mediante un lavado de la misma (menos de 10 mUI/mL después de las 20 semanas) ^(13,14). Después de la RPM, la gonadotropina coriónica puede ser detectada en altas concentraciones ⁽¹⁴⁾.

La HGC interactúa con el receptor L HGC y promueve el mantenimiento del cuerpo lúteo durante el comienzo del embarazo, haciendo que éste secrete la hormona progesterona. La progesterona enriquece el útero con un grueso revestimiento de vasos sanguíneos y capilares, de manera que pueda sostener el crecimiento del feto. Debido a su alta carga negativa, la hGC puede repeler las células inmunitarias de la madre, protegiendo al feto durante el primer trimestre. También se ha formulado la hipótesis de que la hGC placentaria puede ser un vínculo para el desarrollo de la inmunotolerancia maternal. Por ejemplo, las células endometriales tratadas con hGC inducen un aumento en la apoptosis de las células T (disolución de células T). Estos resultados sugieren que la hGC puede ser un enlace en el desarrollo de la tolerancia inmunológica peritrofoblástica, y puede facilitar la invasión del trofoblasto, un proceso que acelera el desarrollo fetal en el endometrio. También se ha sugerido que los niveles de hGC están vinculados con la gravedad de los mareos matinales en mujeres embarazadas.

RELACION HGC Y RPM

La determinación de HGC en vagina es una prueba fácil, económica, rápida y no invasiva, que se puede realizar en pacientes hospitalizadas y ambulatorias.

Autores han descrito una asociación entre las concentraciones elevadas de fracción B-HGC en la cavidad vaginal con la presencia de RPM y parto pretermino por lo que se ha planteado una opción útil en el diagnostico de RPM en aquellas pacientes en la cuales el diagnostico se ve dificultado, El fundamento se basa en el hecho de que las pacientes con RPM tienen valores mucho mayores de concentración de fracción beta de Hormona Gonadotrofina Coriónica que las pacientes sin RPM por la presencia de liquido amniótico en la cavidad a pesar de no ser visible clínicamente,

También existen evidencias clínicas y experimentales que avalan el concepto de que un proceso inflamatorio que precede a la a RPM y/o al trabajo de parto prétermino produce liberación de proteasas capaces de degradar la matriz extracelular y activar las células del sinciotrofoblasto, lo cual resulta en una producción elevada de hormona gonadotropina que se secreta al cérvix y vagina; y por otra parte se produce solución de continuidad de las membranas corioamnióticas (14-15)

Se ha evaluado la fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana (hGC) como posible marcador de RPM. (15) y se han establecido rangos cuantitativos en mujeres embarazadas con y sin ruptura en cada trimestre. Desafortunadamente, la determinación cuantitativa de hGC es costosa y consume tiempo, lo cual limita su uso. La prueba cualitativa cervicovaginal de hGC es un marcador útil para el diagnóstico de RPM ya que se ha reportado sensibilidad de 79%, especificidad de 96%, valor predictivo positivo de 95% y valor predictivo negativo de 84%. (16,17)

Cooper y colaboradores usaron una prueba de embarazo cualitativa con umbral de detección de 25 mUI/ml de b-HCG y obtuvieron una sensibilidad del 79% y especificidad del 96%, valor predictivo positivo (VPP) de 95% y VPN valor predictivo negativo de 84%, demostrando buenos resultados. ⁽¹⁷⁾

En un estudio realizado en un hospital de Venezuela demostró que un valor de corte para HCG de 100 mUI/mL para el diagnóstico de RPM tiene sensibilidad de 97,0%, especificidad de 51,1%, valor predictivo positivo de 66,5% y valor predictivo negativo de 94,4%. Anai y cols ⁽¹⁷⁾, demostraron una diferencia significativa en las concentraciones de HCG en el diagnóstico de RPM en el segundo y tercer trimestre, proponiendo un valor de corte de 50 mUI/mL. Mangano y cols ⁽¹⁸⁾, propusieron un valor de corte de 100 mUI/mL en el fluido vaginal para la confirmación clínica de la RPM. Esim y cols ⁽¹⁹⁾, encontraron que el valor de corte óptimo era de 65 mUI/mL con un valor de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 68%, 95%, 82% y 90%, respectivamente. En otra investigación realizada por Ni y cols ⁽²⁰⁾, la sensibilidad y especificidad de la HCG fue de 97,7% y 100%, respectivamente. Kim y cols ⁽²¹⁾, estimaron un valor de corte de 39,8 mUI/mL de la HCG en RPM; la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo fue de 95,5%, 94,7%, 91,3% y 97,3%, respectivamente. Bahasadri y cols ⁽²¹⁾, encontraron un valor de corte de 79,5 mUI/mL con una sensibilidad de 85% y una especificidad de 84%. Temel y cols ⁽²²⁾, encontraron un valor de corte de 100 mUI/mL y los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo fueron de 71,2%, 100%, 100% y 61,5%, respectivamente.

En Latinoamérica también se han hecho esfuerzos por establecer la utilidad de la HCG en el diagnóstico de RPM. Bufalino-Fianchino y cols ⁽²³⁾, demostraron que concentraciones en fluidos vaginales superiores a 17,1 mUI/mL se relacionaron con RPM y presentaban valores de sensibilidad de 98,3%, especificidad de 93,3%, valor de predicción positivo 93,6% y valor de predicción negativo 98,5%. Méndez-González y cols ⁽⁴⁾, refirieron un valor para HCG

cualitativa por debajo del área de la curva de 0,939, con sensibilidad de 87%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100%, valor predictivo negativo de 65%, sin falsos positivos y falsos negativos de 12,3%. Ramírez-Martínez y cols⁽²⁴⁾, encontraron que los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 93,4%, 73,8%, 79,4% y 91,1%, respectivamente.

Como se puede observar, se han reportado diferentes valores de corte, sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos para la HCG en fluido vaginal para el diagnóstico preciso de RPM. La presencia de estas variaciones se puede deber a: diferencias en el número de pacientes seleccionadas o la selección de pacientes con sangrado genital incluidas en algunos reportes. Como es conocido, los valores de corte varían en forma significativa en relación con el número de la muestra. También, los valores de HCG se modifican dependiendo del método de determinación al igual que en el momento que se produce la RPM (segundo o tercer trimestre)⁽²⁴⁾. La determinación de HCG en flujo vaginal ofrece varias ventajas. La prueba puede ser realizada con la paciente en cama sin ningún tipo de instrumento especial y con pruebas de determinación comercial, suministrando una tasa de detección confiable y un costo razonable. El uso de esta prueba clínica puede reducir la frecuencia de tratamientos innecesarios cuando existen resultados conflictivos basados en otras pruebas diagnósticas. Pero se debe tener cuidado ya que la presencia de pequeñas cantidades de sangre en la muestra de fluido vaginal (debido a las altas concentraciones de gonadotropina coriónica en sangre) puede alterar los resultados de la prueba⁽²⁴⁾

3. JUSTIFICACIÓN

La RPM es responsable de 20% de la mortalidad perinatal, sobre todo cuando ocurre antes de las 32 semanas y es una de las patologías obstétricas que con mayor frecuencia se presentan en nuestro medio por lo que su detección con un método eficaz es imperativa.

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. De acuerdo con algunas investigaciones la determinación de hGC vaginal para el diagnóstico de RPM brinda una mejor sensibilidad y especificidad que la prueba de cristalografía y la del papel de nitrazina. 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.

Aunque casi todos los casos se confirman clínicamente, la seguridad de las pruebas utilizadas para confirmar el diagnóstico se ven limitadas por la presencia de varios factores.

En la Unidad Médica de alta especialidad (UMAE) Hospital de Gineco-Obstetricia N° 3, no se ha empleado esta prueba como método diagnóstico de RPM, por lo que consideramos pertinente determinar la sensibilidad y especificidad de la misma y comparar los resultados con la cristalografía, que es la prueba realizada de manera convencional en la unidad. En caso de determinar que la identificación de hGC vaginal para el diagnóstico de RPM brinda una mejor sensibilidad y especificidad que la prueba de cristalografía, se podrá proponer como una alternativa diagnóstica que ayudara a evitar hospitalizaciones innecesarias reduciendo en menores gastos al hospital.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ruptura prematura de membranas (RPM) es una de las complicaciones más comunes y del día a día para el Gineco obstetra. Como métodos diagnósticos comúnmente se utilizan la observación directa de salida del líquido amniótico con prueba de Tarnier, valsalva o especuloscopia así como observación de líquido a través de canal cervical junto con la cristalografía.

Cabe destacar que no todas las pacientes tienen una presentación clínica franca de RPM y los métodos que se utilizan en nuestro hospital para detectar la presencia de líquido amniótico otorgan resultados modificables por las condiciones en las que son tomadas y son dependientes del observador, ninguna de las pruebas diagnósticas de RPM empleadas en la UMAE HGO 3 (cristalografía, prueba de papel de nitrazina, pH vaginal y prueba de la flama) tiene elevada sensibilidad y especificidad, la determinación de fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana en vagina mediante una prueba cualitativa, parece ser un método objetivo mucho mejor que los métodos empleados hasta hoy, de ahí surge la siguiente pregunta de investigación.

4.1.- PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿La determinación cualitativa de fracción beta de gonadotropina coriónica humana en vagina es un método eficaz para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas en pacientes con embarazo del 2do y 3er trimestre?

5. OBJETIVOS

5.1 GENERAL

Identificar si la determinación cualitativa de fracción beta de gonadotropina coriónica humana en vagina en pacientes con ruptura prematura de membranas en embarazos del 2do y 3er trimestre es un método eficaz para el diagnóstico.

5.2 ESPECÍFICOS

Determinar la sensibilidad y especificidad así como los valores predictivos positivos y negativos de la prueba de determinación cualitativa de fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana en vagina.

Estimar la prevalencia de RPM en mujeres embarazadas con prueba cualitativa de fracción beta de hormona gonadotropina coriónica en vagina

Comparar la determinación de fracción beta de gonadotropina coriónica humana en vagina con la cristalografía en la UMAE HGO3.

6. HIPÓTESIS

La determinación cualitativa de fracción Beta de hormona gonadotropina coriónica humana en vagina es una prueba con mayor sensibilidad y especificidad para detectar ruptura prematura de membranas que la cristalografía.

HIPOTESIS NULA

La determinación cualitativa de fracción Beta de hormona gonadotropina coriónica humana en vagina es una prueba con igual sensibilidad y especificidad para detectar ruptura prematura de membranas que la cristalografía.

7.-MATERIAL Y METODO

7.1 Tipo de estudio

Estudio longitudinal, prospectivo, prolectivo y analítico, tipo prueba diagnóstica.

7.2 Grupo de estudio

Tiempo: El estudio se realizará durante los meses de Junio a Diciembre de 2015

Lugar: UMAE Hospital de Gineco Obstetricia 3 del IMSS

Universo de Estudio: Pacientes de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Persona: Pacientes hospitalizadas en la UMAE HGO3 con Embarazo del 2do y 3er trimestre con diagnostico de ruptura prematura de membranas.

Determinación de los grupos de estudio:

Para el presente estudio se clasificaran 2 grupos de estudio los cuales son:

- A) Positivas para RPM: son pacientes a quienes se les confirmó ruptura prematura de membranas mediante visualización directa de salida de líquido por el cérvix.
- B) Sin datos de RPM: se utilizara como control de especificidad para la determinación de la prueba y serán pacientes que no hayan referido perdidas transvaginales en los últimos 15 días y en las que no exista a la visualización directa salida de líquido por el cérvix.

7.3 Tamaño de la muestra y muestreo.

La muestra se determina mediante la fórmula para comparar proporciones de variables dicotómicas utilizando el estadígrafo z:

$$N = \frac{[Z\alpha \sqrt{P(1-P)(1/q_1+1/q_2)} + Z\beta \sqrt{P_1(1-P_1)(1/q_1)+(P_2(1-P_2)(1/q_2))}]^2}{(P_1-P_2)^2}$$

Donde:

q1= proporción de individuos del grupo 1

q2= proporción de individuos del grupo 2

N= número total de individuos

P1= proporción de casos con variable predictora

P2= proporción de controles con la variable predictora

$P = q1 P1 + q2 P2$

Una vez realizada esta fórmula se considero el 20% de perdidas, con un total de 168 pacientes ,84 por cada grupo

7.4 Criterios de selección para el grupo de estudio (RPM):

Criterios de inclusión: Mujeres, de 18 o más años de edad, diagnóstico de ruptura de membranas, con embarazo entre las 28 y 37 semanas de gestación, que firmen la carta de consentimiento informado y por escrito que acepten atención obstétrica en la unidad.

Criterios de no inclusión: Pacientes que presenten sangrado vaginal visible, trabajo de parto fase activa o diagnóstico de placenta previa.

Criterios de eliminación: *no existen*

Criterios de selección para el grupo control:

Criterios de inclusión: Mujeres, de 18 o más años de edad, sin diagnóstico de ruptura de membranas en base a que no exista el antecedente de perdidas transvaginales en los 15 días anteriores al estudio y en las que tampoco exista evidencia de pérdida de líquido amniótico a través del cérvix, en la visualización directa. Embarazo entre las 28 y 37 semanas de gestación, que firmen la carta de consentimiento informado y por escrito que acepten atención obstétrica en la unidad.

Criterios de no inclusión: Pacientes que presenten sangrado vaginal visible, trabajo de parto fase activa o diagnóstico de placenta previa.

Criterios de eliminación: *no existen*

7.5 Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizara mediante las siguientes etapas:

Se presentaran frecuencias simples y porcentajes de las variables de interés así como de las características de la población en estudio.

Se realizara cálculo de sensibilidad y especificidad mediante una tabla de 2x2 con datos nominales o dicotómicos

La sensibilidad se determinara mediante la siguiente formula

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} \quad (\text{VP es verdaderos positivos y FN falsos negativos.})$$

Se determinara especificidad por medio de la siguiente formula

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP} \quad (\text{Donde VN, serían los verdaderos negativos; y FP, los falsos positivos.})$$

Se utilizara el Teorema de Bayes para determinar prevalencia sensibilidad especificidad valor predictivo positivo valor predictivo negativo

Para procesar los datos se utilizará el paquete estadístico SPSS v.18.0 y para la realización de los gráficos Graphpad Prism 5 para Windows.

7.6 Determinación de variables

Dependientes: Ruptura prematura de Membranas

Independiente: Prueba de fracción beta hormona gonadotropina coriónica humana positiva

Definición de variables:

Ruptura prematura de Membranas

- Definición Conceptual

La ruptura prematura de membranas (RPM) es la solución de continuidad de las membranas corioamnióticas que sobreviene antes del inicio del trabajo de parto

- Definición operacional:

Mediante la visualización directa con exploración vaginal mediante especuloscopia se considerara ruptura prematura de membranas a la presencia de líquido amniótico en vagina y la observación de salida de este a través del orificio cervical característico mediante la observación del mismo.

- Tipo de variable y Escala de medición

Dependiente

Cualitativa nominal

Presencia o ausencia

Fracción beta hormona gonadotropina coriónica humana

- Definición Conceptual

La gonadotropina coriónica humana es una glicoproteína compuesta por 244 aminoácidos con una masa molecular de 26,7 kD

La subunidad proteica α (alfa) es de 92 aminoácidos de largo. La subunidad proteica β de la gonadotropina hCG contiene 145 aminoácidos, codificada por seis genes altamente homólogos que se organizan en parejas tándem e invertidas en el cromosoma 19q13.3.

Los niveles de hCG pueden ser medidos en la sangre o en la orina. Esto es comúnmente hecho en las pruebas de embarazo, con la intención de indicar la presencia o ausencia de un embarazo.

- Definición operacional

Se determinara su presencia en vaginal como indicador de líquido amniótico debido a la producción fetal de dicha hormona y encontrarse ausente en el epitelio vaginal se interpretara como positivo o negativo

- Tipo de variable y Escala de medición

Independiente

Cualitativa nominal

- Definición operacional

Positivo o negativo

Cristalografía

- Definición conceptual

Prueba diagnóstica que detecta la presencia de líquido amniótico ante la cristalización del sodio a la observación directa con microscopio de luz presentando un patrón característico de arborización o forma de helecho

- Definición operacional:

Mediante esta técnica se detectara la presencia de líquido amniótico en canal vaginal tomando con hisopo la muestra de fondo de saco vaginal y depositando en un portaobjetos la misma para su posterior visualización en microscopio óptico en el laboratorio de la unidad, la cual se considera positiva ante la presencia del patrón característico por los cristales de sodio en el líquido amniótico en forma de “helechos”,

- Tipo de variable y Escala de medición

Cualitativa nominal

Positivo o negativo

Cervicovaginitis

- Definición conceptual

Síndrome caracterizado por la presencia de cambio en la secreción vaginal mal olor vaginal prurito ardor irritación disuria dispareunia y fetidez vaginal por la presencia de microorganismos patógenos

- Definición operacional:

Se verificara mediante la presencia de cambio en la secreción vaginal, mal olor vaginal, prurito, ardor, irritación, disuria, dispareunia y/o fetidez vaginal.

- Tipo de variable y Escala de medición

Cualitativa

Presente o ausente

8.-DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

En los servicios de labor, perinatología y medicina materno fetal de la UMAE HGO 3, se identificará a las paciente con el diagnostico presuncional de ruptura prematura de membranas mediante interrogatorio dirigido y el diagnostico referido en la nota de ingreso y expediente clínico, posteriormente se les invitara a participar y dará una explicación del estudio y a las que acepten, se les proporcionara una carta de consentimiento informado sobre el procedimiento a realizar, una vez comprendido y firmado el consentimiento, se realizara exploración vaginal armada con espejo para visualizar el fondo del saco y el cérvix en busca de salida de líquido amniótico como gold estándar para el diagnostico. Se efectuara prueba de cristalografía tomando con hisopo la muestra de fondo de saco y se depositara en un portaobjetos para su posterior visualización en microscopio óptico en el laboratorio de la unidad, la cual se considera positiva ante la presencia del patrón característico por los cristales de sodio en el líquido amniótico en forma de “helechos”; Se irrigara el fondo del saco posterior con 3 ml de solución salina estéril, con una jeringa de 5 ml, y con la misma jeringa se aspiraran los lavados vaginales del fondo del saco.

La muestra se depositara en una prueba para detección de hormona gonadotropina coriónica humana cualitativa la cual determinara positividad o negatividad a la presencia de la hormona “prueba de embarazo “PREVÉ, la cual detecta la presencia de hGC con sensibilidad de 200 mUI/mL.

Para el grupo control se identificaran a pacientes a quienes no se les haya demostrado la ruptura prematura de membranas y que acepten realizarse la prueba.

Se utilizaran fórmulas de indicadores de prueba diagnóstica para calcular sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

Se comparara su sensibilidad y especificidad con la de la cristalografía

La recolección de la información se vaciara en una base de datos tipo Excel (Office 2010). Y para el análisis estadístico se utilizará el programa SPSS V 19, así como EPIDAT v3.0

9.- ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud De acuerdo a la Ley General de Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 MI. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto,

investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas.

III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquellas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros

En relación a nuestro estudio que se realizara se considera de riesgo mínimo.

Por lo que derivado de esto se solicitará aprobación por el comité de Ética, Investigación y Bioseguridad del Instituto Mexicano del Seguro Social, con sede en La UMAE Hospital de Gineco Obstetricia N^o 3.

Se obtendrá el consentimiento informado y por escrito de todos los pacientes antes de la inclusión al protocolo.

10.-RECURSOS Y MATERIALES

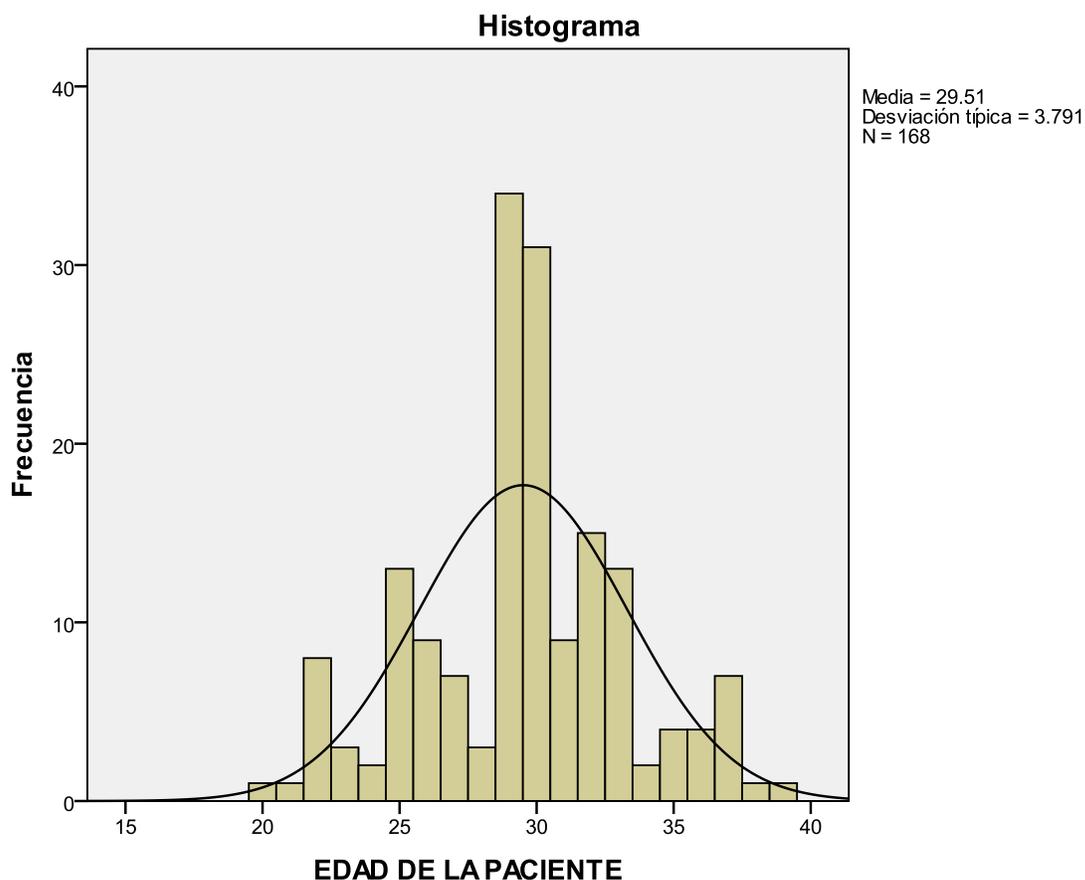
- El presente estudio es factible porque se cuenta con los pacientes, expedientes clínicos y el material necesario para la realización del estudio.
- Recursos Humanos
 - Médico Residente de Ginecología, que es el investigador principal
 - Personal médico que coordine las actividades a realizar
- Recursos Materiales
 - Se cuenta con insumos necesarios para toma y procesamiento de muestra
 - Se cuenta con pruebas de embarazo “PREVÉ” financiadas por el investigador
- Materiales de papelería (lápices, plumas, borradores)
- Papel
- Laptop

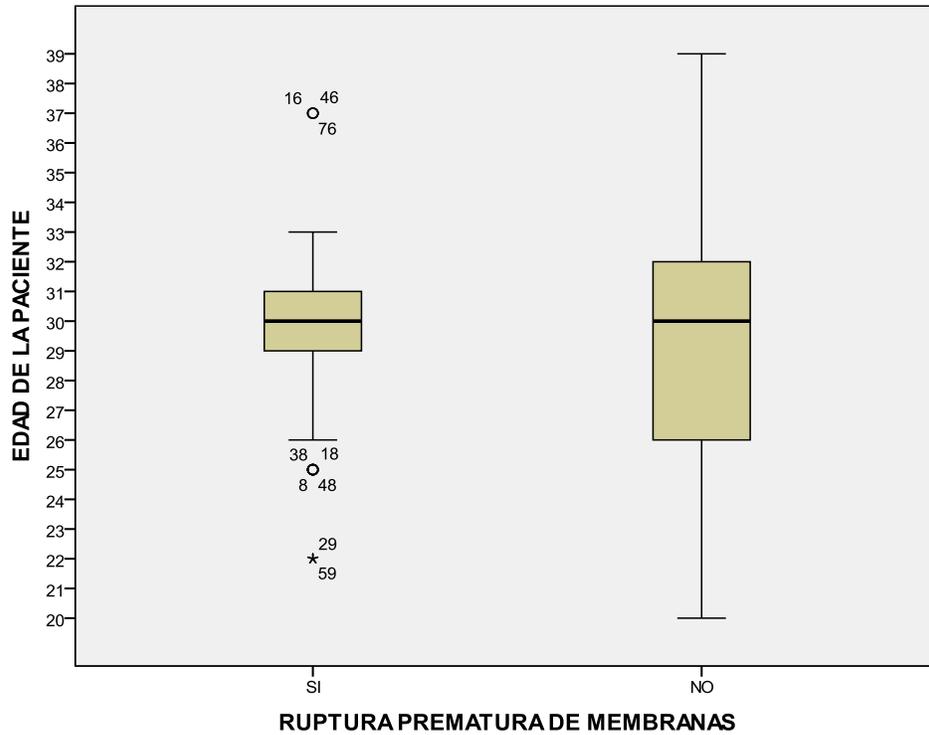
11.- RESULTADOS

Análisis estadístico

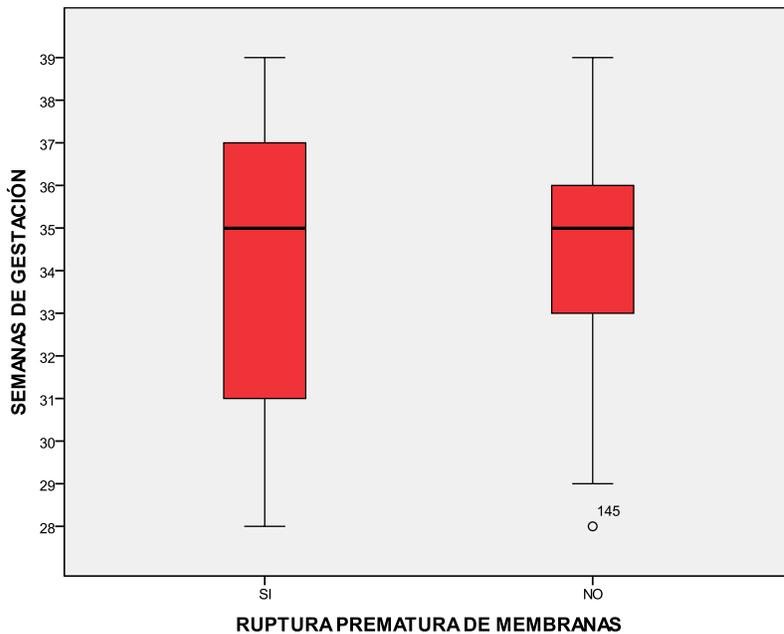
Se incluyeron un total de 168 pacientes en 2 grupos; 84 pacientes con diagnóstico de ruptura prematura de membranas y 84 sin el diagnóstico de ruptura de membranas

En las características de la población estudiada el promedio de edad de las mujeres que presentaron ruptura prematura de membranas fue de 29.58 años, \pm 2.88 años, con un mínimo de edad 22 años y un máximo de 37 años. En relación a las pacientes quienes no presentaron ruptura de membranas el promedio de edad fue de 29.44 años, \pm 4.53 años, con mínimo de 20 años y un máximo de 39 años como se muestra en las siguientes gráficas e histograma

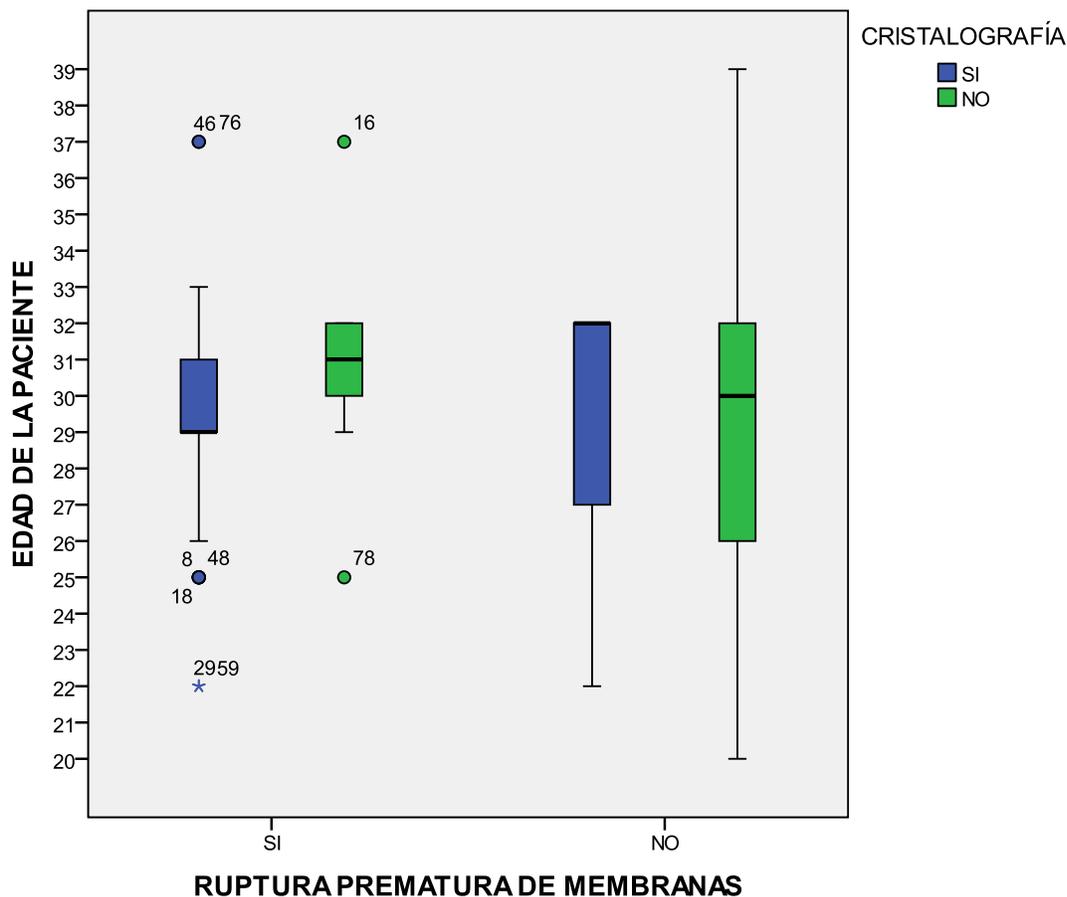




En relación a la edad gestacional el promedio de semanas de gestación fue de 34 semanas \pm 3.12 semanas para las que presentaron RPM y el promedio de semanas de gestación fue de 34.48, \pm 2.52 el promedio de semanas de gestación fue de 34.48, \pm 2.52



En cuanto a la prueba de cristalografía y para determinar la sensibilidad y la especificidad de la misma se realizaron tablas de 2 x 2 asignando si a positivos y no a negativos obteniendo los resultados con distribución de edad y presencia de ruptura tal como se muestra en la siguiente grafica.



De las 84 paciente que tuvieron diagnostico de ruptura prematura de membranas 7 mujeres tuvieron prueba de cristalografía negativa es decir fueron falsos positivos y 77 positivas, obteniendo una sensibilidad de la prueba de 92% para identificar a mujeres con ruptura de membranas.

En relación a las pacientes que no tuvieron ruptura prematura de membranas 5 pacientes tuvieron prueba positiva, el resto 79 pacientes obtuvieron la prueba negativa obteniendo una especificidad de la prueba de 94%

En relación a los valores predictivos de las pruebas, se obtuvo un valor predictivo de 93.9% y un valor predictivo negativo de 91.86%

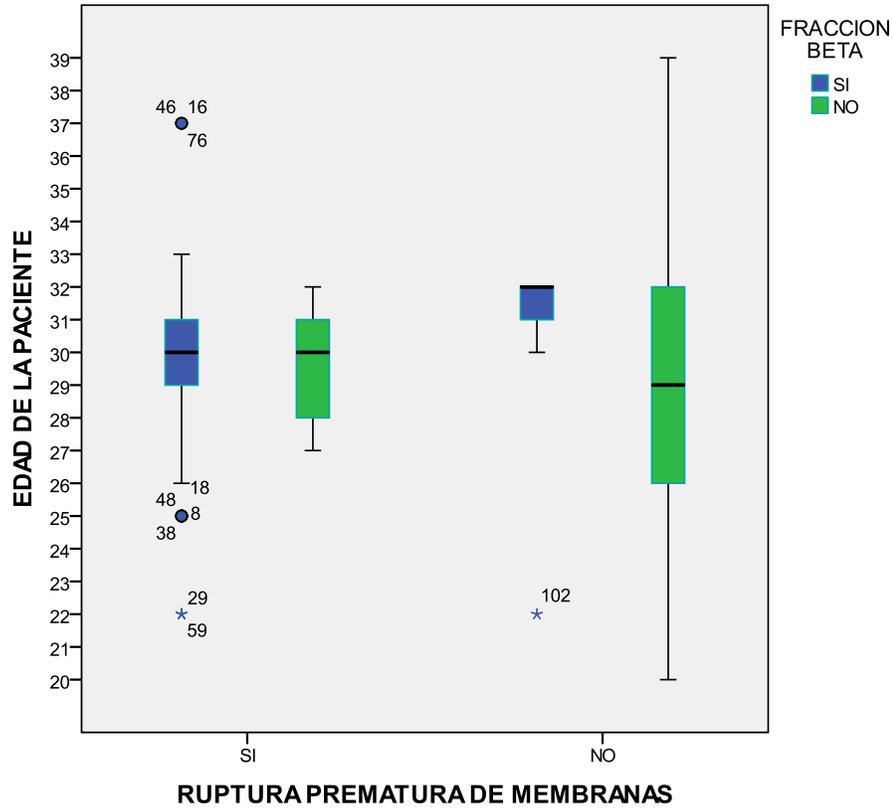
CRISTALOGRAFIA Y RPM			
	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	91.67	85.16	98.17
Especificidad (%)	94.05	88.39	99.7
Índice de validez (%)	92.86	88.67	97.05
Valor predictivo + (%)	93.9	88.11	99.69
Valor predictivo - (%)	91.86	85.5	98.22
Prevalencia (%)	50	42.14	57.86

En relación a la fracción beta en las pacientes 80 pacientes con ruptura prematura de membranas (95.2%) tuvo fracción beta positiva solo 4 pacientes con ruptura de membranas tuvo fracción beta negativa, lo que nos da una sensibilidad de 95.24; en relación a las pacientes que no tuvieron ruptura prematura de membranas 77 (91.6%) tuvieron la fracción beta negativa, en 7 pacientes se obtuvo fracción beta positiva pero no presentaron ruptura prematura de membranas .lo que nos da una especificidad de 91.67%, en relación a los factores predictivos de las pruebas se encontró que fueron de 91.95 para el positivo y 95.06 para el negativo

FRACCIÓN BETA POSITIVA Y RPM

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	95.24	90.09	100
Especificidad (%)	91.67	85.16	98.17
Índice de validez (%)	93.45	89.41	97.49
Valor predictivo + (%)	91.95	85.66	98.24
Valor predictivo - (%)	95.06	89.73	100
Prevalencia (%)	50	42.14	57.86

En la gráfica siguiente se muestra como se distribuye la RPM y la fracción Beta en relación a la edad de la paciente



12.- DISCUSION

Se pudo observar que la sensibilidad y especificidad que se encontró en la prueba de determinación cualitativa de fracción beta en este estudio es superior al 90% en las pacientes tal como se menciona en nuestra hipótesis siendo el resultado el esperado, al igual que los valores predictivos de las pruebas donde se observaron positivos mayores a 91% y negativos mayores a 95% ; en relación a los estudios mostrados en la literatura realizados por autores como Cooper y colaboradores en donde en su estudio de determinación cualitativa de fracción beta obtuvieron una sensibilidad del 79% y especificidad del 96%, con un valor predictivo positivo (VPP) de 95% y valor predictivo negativo de 84%,⁽¹⁷⁾,

Otros autores como Mangano y cols⁽¹⁸⁾, Ni y cols⁽²⁰⁾, Temel y cols⁽²²⁾, realizaron la determinación cuantitativa y propusieron valores de corte para determinar la ruptura de membranas que presentaban las pacientes

Kim y asociados por su parte, encontraron concentraciones promedio de 512.23 mUI/mL, y usando un valor de corte de 39.8 mUI/mL para el diagnóstico de ruptura de membranas, reportaron una sensibilidad de 95.5%, especificidad de 94.7%, VPP de 97.3% y VPN de 97.3%. En Venezuela, Bufalino y colaboradores reportaron una concentración media de 342.28 mUI/mL de β -HCGh en pacientes con ruptura de membranas y usando un valor de corte de 17.1 mUI/mL para el diagnóstico, encontraron una sensibilidad de 98.33%, especificidad de 93.33%, VPP de 93.65% y VPN de 98.54%. Tavana y su grupo en una muestra de 51 pacientes con ruptura de membranas, encontraron una concentración media de 334 mUI/ mL de β -HCGh, en rango de 314.2 como valor mínimo y 353.8 mUI/mL como valor máximo; en 51 pacientes sin ruptura una concentración media de 4.02 mUI/ mL; usando un valor de corte para diagnóstico de ruptura de membranas de 36 mUI/mL, reportó una sensibilidad de 84.3%, especificidad de 94.1%, VPP de 92% y VPN de 90%.

En este estudio se propone una manera más rápida y accesible para el diagnóstico siendo tan accesible como una prueba de embarazo generando ventajas sobre las propuestas que realizan los autores previamente mencionados. En cuanto a las características de la muestra tomada esta fue muy similar a la de los demás estudios, pacientes relativamente jóvenes, edad gestacional en el mismo rango segundo y tercer trimestre sin embargo el grupo de estudio fue mayor en número y se utilizaron dos grupos de igual número de pacientes como grupo de estudio y grupo control. Se calculó sensibilidad y especificidad de la cristalografía con valores similares a los reportados por otros autores. La cristalografía complementó a la exploración física para confirmar o descartar la presencia de líquido y la fracción beta mostro una sensibilidad de 95,24 y especificidad de 91,67% en los datos obtenidos a la realización del presente trabajo.

13.-CONCLUSIONES

El presente estudio muestra como la sensibilidad y la especificidad de las pruebas nos brinda la confianza necesaria para poder realizarlas en las pacientes a quienes se sospecha ruptura prematura de membranas, esto con la finalidad de brindar una atención oportuna y de buena calidad y ahorrar recursos institucionales y disminuir los gastos en salud al diagnosticar oportunamente a las pacientes con ruptura de membranas y disminuir las hospitalizaciones innecesarias.

En relación al grupo de edad se pudo observar que la mayoría de las pacientes que la presentaron se encontraban en el grupo de menos de 30 años, lo que nos obliga a descartar los factores de riesgo modificables que presentan las pacientes en este grupo de edad para la ruptura de membranas siendo de suma importancia en la prevención de la patología.

La elaboración de este estudio nos permitió cumplir con nuestros objetivos y corroborar nuestra hipótesis, al determinar si la prueba sería o no de utilidad en la práctica, ya que se trata de una prueba de fácil acceso con sensibilidad, especificidad y valores predictivos estadísticamente relevantes y útiles para su aplicación clínica.

Las fortalezas que presenta la prueba realizada es el que pudimos obtener resultados similares a los que se habían descrito generando la validez necesaria para poder reproducirlo en otras unidades médicas; otra fortaleza es la baja complejidad técnica que implica la realización de la prueba y el hecho de ser un procedimiento no invasivo de fácil acceso y bajo costo.

En pacientes con diagnóstico dudoso, la detección cualitativa de β -HCGh puede ser complementaria a las pruebas tradicionales (cristalografía, papel de nitrazina), ya que pueden ser tomadas al realizar la especuloscopia, obteniéndose mayor eficacia en el diagnóstico. Faltan estudios donde se compare el estándar de oro.

(tinción del líquido amniótico por amniocentesis) y la prueba cualitativa de β -HCGh para evaluar su validez en pacientes con diagnóstico dudoso.

Sería de gran utilidad y relevancia realizar estudios en diferentes hospitales comparando pruebas invasivas con tinciones de líquido amniótico y la prueba cualitativa de fracción beta en vagina para evaluar su eficacia como prueba diagnóstica, así como realizar estudios con mayor cantidad de pacientes y en diferentes poblaciones para establecer umbrales y rangos cuantitativos de las concentraciones de β -HCGh en pacientes con y sin rupturas de membranas, para determinar el valor de corte para el diagnóstico y de acuerdo con esto, usar la prueba cualitativa con valor de umbral de detección adecuados, ya que existen de 10, 25, 50, 100 y 200 mUI/mL siendo la de 200 mUI la utilizada en nuestro estudio generado los resultados mencionados estadísticamente relevantes

Podemos concluir que al elaborar este estudio se logro verificar la funcionalidad de este método de diagnostico y la importancia que tiene el contar con una prueba diagnóstica de fácil acceso que no sea invasiva que pueda tener una interpretación objetiva que no sea operador dependiente para realizar un diagnostico certero de ruptura prematura de membranas cuando no es claro el cuadro clínico por la diversidad en su presentación y que sea accesible en todos los niveles de atención en las instituciones de nuestro país sin generar gastos mayores en salud

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, *Obstet Gynecol*, 2007; 109 (4): 1007-1019.

2. Morgan OF, Gómez SY, Valenzuela GIR, González BA, Quevedo CE, Ozuna RI. Factores sociodemográficos y obstétricos asociados con rotura prematura de membranas, *Ginecol Obstet Mex*, 2008; 76 (8): 468-475

3. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of placental α -microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes, *Obstet Gynecol*, 2007; 109(3): 634-640.

4. Méndez JA, Aguirre G, Álvarez R, Velázquez M, Rojas G. Hormona gonadotropina coriónica humana vaginal versus cristalografía y papel de nitrazina para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas, *An Med (Mex)*, 2007; 52 (1): 22-26.

5. Kim YH, Park YW, Kwon HS, Kwon JY, et al. Vaginal fluid beta-human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005; 84: 802-805.

6. Cooper AL, Vermillion ST, Soper DE. Qualitative human chorionic gonadotropin testing of cervicovaginal washings for the detection of preterm premature rupture of membranes, *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191: 596- 597.

7. Guevara AM, Vergara-Pérez MI, Gutiérrez- Marín JH, Sanín-Blair JE. Amnioinfusión con índigo carmín en sospecha de ruptura prematura de membranas ovulares pretérmino. Serie de casos, *Rev Colomb Obstet Ginecol*, 2007; 58: 237-242.

8. Carranza LS, Negrete LM, Quinzaños FC, Leaños MA. Utilidad de la detección cualitativa de hCG en el lavado cervicovaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas, *Ginecol-Obstet Mex*, 2009; 77 (3): 142- 146.
9. Colegio Mexicano de Especialista en Ginecología y Obstetricia. Manejo de ruptura prematura de membranas pretérmino, *Ginecol Obstet Mex*, 2009; 77 (7): S177-S208.
10. Takanobu A, Takana Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes, *Obstet Gynecol*, 1997; 89: 261-264.
11. Phocas I, Sarandakou A, Kontaravdis A, Chryssicopoulos A, Zourlas PA. Vaginal fluid prolactin: a reliable marker for the diagnosis of prematurely ruptured membranes. Comparison with vaginal fluid alpha-fetoprotein and placental lactogen, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1989; 31: 133-141.
12. Buyukbayrak EE, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizoglu B. Diagnostic power of the vaginal washing-fluid prolactin assay as an alternative method for the diagnosis of premature rupture of membranes, *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2004; 15: 120-125.
13. Canavan TP, Simhan HN, Caritis S. An evidence-based approach to the evaluation and treatment of premature rupture of membranes: Part I, *Obstet Gynecol Survey*, 2004; 59: 669-677.
14. Erdemoglu E, Mungan T. Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004; 83: 622-626.

15. Bufalino FG, Aponte CA, Carrillo GH, Bello F, Fabrega TR, Pineda CA. b-hCG en fluidos vaginales como marcador de rotura prematura de membranas, Rev Obstet Ginecol Venez, 2003; 63 (4): 181-186.

16. Tavana Z, Hamedi B, Zolghadri J, Madadi G. The evaluation of diagnostic role of vaginal fluid urea, creatinine and β -HCG level for detection of premature rupture of membrane, The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics, 2011; 15 (1): DOI:10.5580/120.

17. Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 1997; 89:261-4.

18. Mangano B, Diani F, Faccini G, Zatti N, Zardini E. Proposal of a new test for the diagnosis of PROM based on the determination of hCG in the washing fluid of the posterior vaginal fornix. Minerva Ginecol 2000; 52:185-8

19. Esim E, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizglu B. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of beta-HCG in vaginal washing fluid. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;107:37-40.

20. Ni CY, JiaWX, Yi WM, FengLH, Yu LZ. Practicability of using vaginal fluid markers in detecting premature rupture of membranes. Ann Clin Biochem 2003;40:542-5.

21. Bahasadri S, Kashanian M, Khalili S. Evaluation of vaginal fluid β -human chorionic gonadotrophin for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. J Obstet Gynaecol Res 2013;39:777-82

22. Temel O, Çöğendez E, Selçuk S, ReşitAsoğlu N, Kaya E. β -human chorionic gonadotropin assay in vaginal washing fluid for the accurate diagnosis of

premature rupture of membranes during late pregnancy. J Turkish-German Gynecol Assoc 2013;14:201-4.

23. Bufalino-Fianchino G, Aponte-Cubillán A, Carrillo-García H, Bello F, Fabrega-Trueba R, Adrián-Pineda C. β -hCG en fluidos vaginales como marcador de rotura prematura de membranas. Rev Obstet Ginecol Venez 2003;63:181-6

24.- Ramírez-Martínez JJ, Soria-López JA, Ambriz-López R, Iglesias-Benavides JL. Comparación entre dos pruebas diagnósticas de rotura prematura de membranas. Ginecol Obstet Mex 2012;80:195-200.

15.- ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Febrero 2015	Marzo 2015	Abril 2015	Mayo 2015	Junio 2015	Julio- Agosto 2015	Septiembre - Octubre 2015	Noviembre 2015	Diciembre 2015
Revisión Bibliográfica y elaboración de protocolo									
Registro de proyecto CLI									
Toma de muestras									
Análisis de datos									
Resultados y conclusión									
Reporte para fines de titulación									



CARTA DE CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN TITULADO
“DETERMINACION CUALITATIVA DE FRACCION BETA DE GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA EN
VAGINA PARA EL DIAGNOSTICO DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS”

El estudio será realizado con recursos propios del investigador

México D.F. A _____ DE _____ DEL AÑO _____

Número de registro: _____

Justificación del estudio: En Instituto Mexicano del Seguro Social, en su sede UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia N° 3, no se conoce cuál es la prueba que realmente funciona mejor para determinar el diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

El objetivo de este estudio es:

Identificar si la fracción beta de gonadotropina coriónica humana mediante una prueba de embarazo realizada en un lavado vaginal es un método eficaz para el diagnóstico de ruptura de membranas y si esta es mejor que la cristalografía para detectarla

Procedimientos: Al aceptar participar se realizara una exploración vaginal con espejo para visualizar la porción posterior de la vagina (fondo del saco) y el cérvix en busca de salida de líquido amniótico. Se efectuara una prueba de cristalografía tomando con hisopo una muestra de fondo de saco y se depositara en un portaobjetos para su posterior visualización en microscopio óptico en el laboratorio de la unidad, la cual se considera positiva ante la presencia de datos característicos conocidos por su forma de “helechos”; Posteriormente se utilizara una jeringa para colocar agua estéril (3 ml de solución salina) en el fondo del saco, y con la misma jeringa se aspirara el lavado. La muestra se depositara en una prueba para detección de hormona gonadotropina coriónica humana (prueba de embarazo) la cual determinara positividad o negatividad a la presencia de esta hormona en el estudio.

Posibles riesgos y molestias

No existen riesgos mayores al participar en este estudio. En la toma de muestra se puede presentar una mínima incomodidad

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Tendrá derecho a recibir la información sobre resultados: Si decide participar, no se darán remuneraciones económicas.

Participación o retiro:

Usted puede negarse a participar, o aceptar y cambiar de opinión acerca de seguir participando en el estudio también dejarlo aún cuando ya haya empezado, esto no tendrá ningún tipo de repercusión en su atención en esta institución.

Privacidad y confidencialidad:

Solo los investigadores analizarán toda la información y resultados generados en este estudio. Los datos de la investigación de este estudio serán publicados en revistas científicas pero serán presentados por grupo solamente, para proteger la identidad de los participantes usted será identificada por un número y su nombre no será usado.

Autorización para la toma de muestras

Marque con una X su elección

No autoriza que se tome la muestra. (____)

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. (____)

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros. (____)

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dr. Max Villalpando Rosales

Hospital De Ginecología Y Obstetricia Del Centro Médico Nacional La Raza IMSS

Domicilio. Vallejo 266 y 270 colonia La Raza Delegación Azcapotzalco México Distrito

Investigador Asociado

Dr. Salvador Julián Díaz Arroyo

Hospital De Ginecología Y Obstetricia Del Centro Médico Nacional La Raza IMSS

Domicilio. Vallejo 266 y 270 colonia La Raza Delegación Azcapotzalco México Distrito

Correo: diaz_julian@hotmail.com

Teléfono 57-24-59-00

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a

Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS Avenida Cuauhtémoc 330 4to piso Bloque Bde la

Unidad de Congresos, Colonia Doctores México DF cp 06720 Teléfono (55) 56276900 extensión 21230

correo: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma de la aceptante _____

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento _____

Testigo 1

Nombre y firma _____

Relación con el aceptante _____

Dirección _____

