



BUAP

**BENÉMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE PUEBLA**

**FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA**

**“UTILIDAD DE LA GONADOTROPINA
CORIÓNICA HUMANA EN EL LAVADO
CERVICOVAGINAL PARA EL DIAGNÓSTICO
DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS
INDETERMINADA EN PACIENTES DEL
HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA”**

**TESIS PARA OBTENER EL
GRADO DE ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS MORALES BERNAL

DIRECTOR:

DRA. KARLA PAOLA LARA GUERRERO

ASESOR:

DR MICHEL DASSAEJV MACIAS AMEZCUA



H. PUEBLA DE ZARAGOZA

NOVIEMBRE 2019



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA SALUD
HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA**

**“UTILIDAD DE LA GONADOTROPINA CORIÓICA HUMANA EN
EL LAVADO CERVICOVAGINAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE
RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS INDETERMINADA
EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS MORALES BERNAL

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. KARLA PAOLA LARA GUERRERO

ASESOR DE TESIS:

DR. MICHEL DASSAEJV MACIAS AMEZCUA.

**SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer de Puebla, bajo la dirección de la Dra. Karla Paola Lara Guerrero y el Dr. Michel Dassaejv Macías Amezcua, con el título: "Utilidad de la gonadotropina coriónica humana en el lavado cervicovaginal para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas indeterminada en pacientes del Hospital de la Mujer de Puebla", en el periodo de Febrero 2019 a Julio 2019 por parte del Dr. Juan Carlos Morales Bernal.

Hacemos constar que se ha revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

Dra. Karla Paola Lara Guerrero

Asesor Experto

Médico en Ginecología- Obstetricia

Y Medicina Materno Fetal

Dr. Michel Dassaejv Macías Amezcua

Asesor Metodológico

Médico en Ginecología- Obstetricia

Y en Medicina Materno Fetal

Dra. Elizabeth Laug García

Jefa de Enseñanza e Investigación

Bióloga María De Lourdes Hurtado

Hernández

Coordinadora de Investigación

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento total a Dios, porque sin Él nada sería posible. A Él sea toda la gloria, la alabanza y el poder.

A mis padres Juan Arturo Morales Pulido y Elvira María Teresa Bernal Melgoza, y a mi hermano Ángel Arturo Morales Bernal por su apoyo incondicional, amor y bendiciones en cada paso que he dado desde que inicié la carrera de medicina, y se han mantenido durante toda la trayectoria de la misma.

A la Dra. Karla Paola Lara Guerrero, maestra, adscrita, asesora de tesis y amiga, por sus incontables consejos en la vida y en la residencia; enseñanzas, orientación y apoyo en el presente trabajo y por ser un gran ejemplo a seguir.

Al Dr. Michel Dassaejv Macías Amezcua por su participación y tiempo dedicado a través del área metodológica para la elaboración de esta tesis, la cual representa uno de los pilares más importantes en la misma.

A todos mis maestros por las enseñanzas teórico-prácticas y tiempo brindado para enriquecer los conocimientos necesarios en mi ser.

A todos mis compañeros residentes y personas que directamente o indirectamente contribuyeron a la creación este trabajo.

Proverbios 2:6

ÍNDICE

	PAGINA
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	3
3. ANTECEDENTES	5
a. ANTECEDENTES GENERALES	5
b. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	16
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
5. OBJETIVOS	26
6. MATERIAL Y MÉTODOS	27
7. RESULTADOS	29
8. DISCUSIÓN	38
9. CONCLUSIONES	41
10. BIBLIOGRAFÍA	42
11. ANEXOS	46

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El diagnóstico de la ruptura de membranas es clínico en el 90%; tradicionalmente su diagnóstico implica el antecedente de un flujo vaginal de líquido amniótico verificado en el examen con espéculo, con la prueba de fermentación en el microscopio, la de nitrazina del flujo vaginal y el ultrasonido, siendo el mejor método para confirmarlo la visión directa del líquido amniótico a través del cuello uterino; aunque está asociado a un 12-30% de falsos negativos. En los últimos años, ha existido un aumento en la cantidad de estudios relacionados con la detección de marcadores bioquímicos en el líquido amniótico: por ejemplo la HCG- β , prolactina, fibronectina fetal, alfa fetoproteína, diamino-oxidasa e IGFBP-1, entre otros; los cuales se encuentran en elevada concentración dentro del líquido amniótico, pero baja a nivel vaginal, por lo que pueden utilizarse como método diagnóstico confiable de ruptura de membranas.

OBJETIVO: Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la cuantificación de la hormona gonadotropina coriónica humana en el lavado cervicovaginal para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas indeterminada.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo, transversal y analítico en el Hospital de la Mujer de Puebla durante el periodo de febrero 2019 a julio 2019. Se captaron 90 pacientes que acudieron con probable ruptura de membranas al hospital de la mujer en el área de consulta externa y urgencias. Se les realizó un lavado vaginal y se determinó la concentración de HGC- β . Fueron categorizadas 30 pacientes por grupo, de acuerdo con el diagnóstico final tras la evaluación. El Grupo 1 son pacientes con ruptura de membranas; Grupo 2 pacientes sin ruptura de membranas y Grupo 3 pacientes con ruptura de membranas indeterminada. Se analizaron las medidas de desempeño diagnóstico según las directrices de Medicina Basada en Evidencias, mediante el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, además de la exactitud mediante el análisis del área bajo la curva de características receptor-

operador (ROC, por sus siglas en inglés), tomando como base la cristalografía y correlacionándola con la determinación de HGC- β . El paquete estadístico SPSS v17.0 fue usado en todos los cálculos.

RESULTADOS: Tomando en cuenta a la cristalografía como Gold Standard para la detección de ruptura de membranas contrastada con la determinación de fracción β de la hormona gonadotropina coriónica humana en las pacientes del Grupo 3 con ruptura indeterminada y con punto de corte > 26.5 mU/ml, encontrando sensibilidad 85.7%, especificidad 69.5%, valor predictivo positivo 46.1% y valor predictivo negativo 94.1%.

CONCLUSIÓN: El presente estudio no pretende establecer un punto de corte definitivo. Su objetivo fue evaluar la prueba de embarazo utilizada para el diagnóstico de PROM. A la luz de los datos antes mencionados, la HCG- β es de utilidad para el diagnóstico de ruptura de membranas por ser un examen simple y rápido, sin necesidad de un equipo sofisticado.

PALABRAS CLAVE: gonadotropina coriónica humana, prueba cuantitativa, ruptura prematura de membranas

2. INTRODUCCIÓN

El líquido amniótico y las membranas fetales tienen múltiples funciones, dentro de las cuales se pueden mencionar el proporcionar un ambiente estéril, una adecuada deglución, desarrollo pulmonar y micción fetal, además de proveer un espacio fetal favorable para lograr una adecuada movilidad y evitar de esta manera una compresión del cordón umbilical durante las contracciones uterinas y movimientos fetales¹.

La ruptura prematura de membranas es la rotura de las membranas ovulares antes del inicio del trabajo de parto, esto ocasiona de forma secundaria la salida de líquido amniótico y la comunicación de la cavidad amniótica con la vagina². Su incidencia en México es del 2-3% de los embarazos y se encuentra asociada con el 30-40% de los partos pretérminos¹, siendo la causa principal de parto en estos casos, poniendo en riesgo la integridad y bienestar fetal, llevando a un aumento significativo de la morbilidad neonatal.

A la ruptura de membranas se le divide en: de término cuando es mayor o igual a las 37 semanas de gestación, y pretérmino cuando es antes de las 37 semanas de gestación; así mismo, se subdivide en “cercana al término” (entre la 32 y 36 semanas de gestación), “lejana al término” (entre el límite de la viabilidad y las 32 semanas de gestación) y “previable o del segundo trimestre” (antes de la viabilidad).¹

La etiología de dicho padecimiento es secundario a múltiples causas, las cuales en ocasiones se encuentran relacionadas, y se pueden mencionar algunas como: infecciosas, inmunológicas o técnicas invasivas.²

Aunque la clínica suele ser suficiente para un diagnóstico certero, lo cual sería la pérdida de líquido de forma transvaginal, existen casos como las rupturas de membranas altas o mínimas que ocasionan pérdidas escasas e intermitentes, y por ende un diagnóstico difícil. Es por tal razón, que el médico se apoya de estudios auxiliares rápidos y sencillos de realizar, como por ejemplo la medición del pH

vaginal y cristalización en hehecho del líquido amniótico.² En tiempos recientes, la medicina basada en la evidencia ha llevado a crear métodos diagnósticos más sensibles y específicos que los métodos convencionales ante casos de diagnóstico dudoso, los cuales se basan en la medición de ciertas proteínas presentes en el líquido amniótico como el PROM test, Amniosure y cuantificación de HCG- β , por mencionar algunas.

Ya que el tratamiento y pronóstico materno fetal depende -en gran medida- de un diagnóstico precoz, es imprescindible un método diagnóstico “Gold Standard” para lograr mejorar los resultados perinatales.

3. ANTECEDENTES

a. ANTECEDENTES GENERALES

La "PROM" se define como la ruptura de membranas antes del inicio del trabajo de parto (también conocida como ruptura prematura de membranas) y PROM pretérmino (PPROM) como la ruptura de membranas antes del trabajo de parto y antes de las 37 semanas de gestación. ^{1, 3-6, 29, 32}

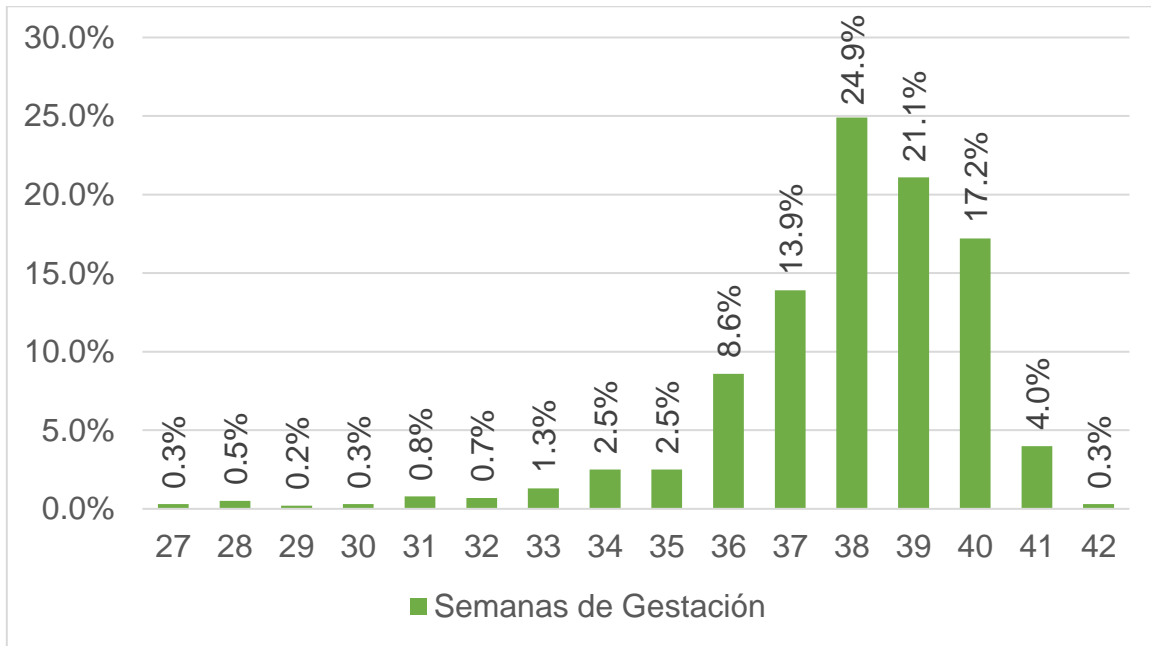
La ruptura prematura de membranas preparto llega a complicar aproximadamente el 3% de todos los embarazos en los Estados Unidos⁴ de los cuales el 0.5% se presenta en menores de 27 semanas, 1% de las 27 a 34 semanas y otro 1% en embarazos de las 34 a 37 semanas de gestación.⁵ Así mismo, puede complicar del 7% al 20% de los embarazos gemelares. ²⁹ La estadística francesa reporta un total del 1% en embarazos menores de 34 semanas y de un 2% al 3% en embarazos previos a las 37 semanas de gestación.⁷ El parto pretérmino ocurre en aproximadamente el 12% de todos los nacimientos en los Estados Unidos y es el principal factor que contribuye a la morbilidad y mortalidad perinatal.⁴

La incidencia en México es del 2-3% de los embarazos, pero el punto crítico es que esta complicación se encuentra asociado con el 30-40% de los partos pretérmino, lo cual resulta en un aumento significativo de la morbimortalidad neonatal.¹

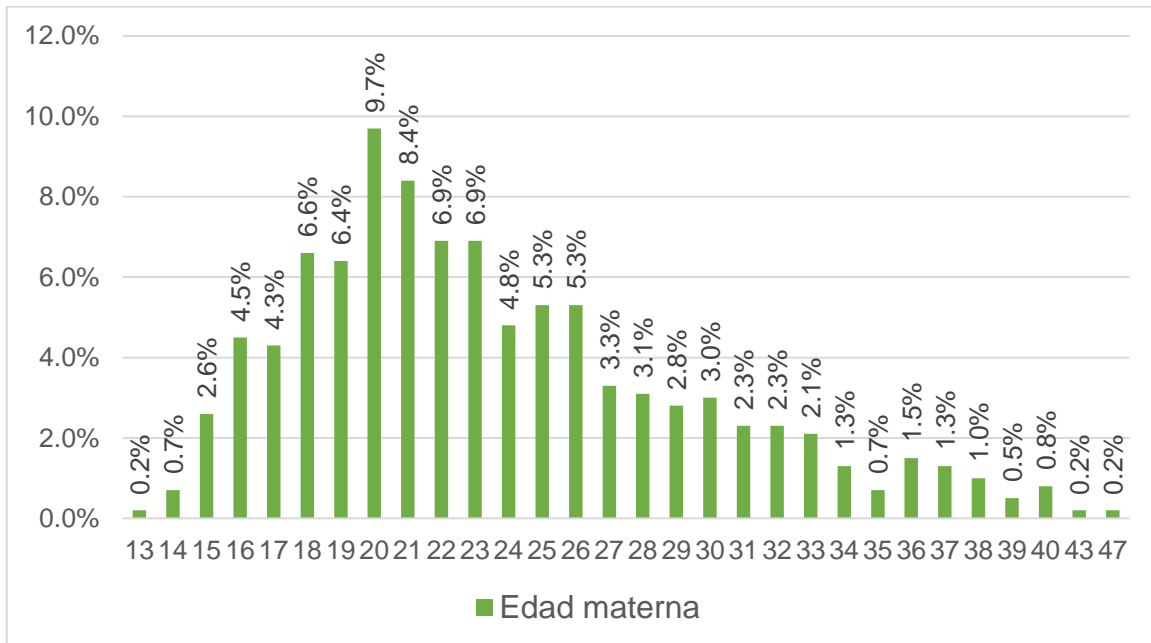
En el Hospital de la Mujer de Puebla en el año 2016 se presentaron 600 pacientes con ruptura prematura de membranas con una media de presentación de 37.6 ± 2.1 semanas, con una distribución como se describe en la gráfica 1. Con respecto a la edad materna, la edad media fue de 23.6 ± 5.9 años, con una distribución como se describe en la gráfica 2.

De igual manera se realizó la misma investigación y cálculos en pacientes con la misma patología en el año 2017, reportándose 606 pacientes con ruptura prematura de membranas, con una media de presentación de 37.6 ± 2.1 semanas, con una distribución como se describe en la gráfica 3. Con respecto a la edad materna la

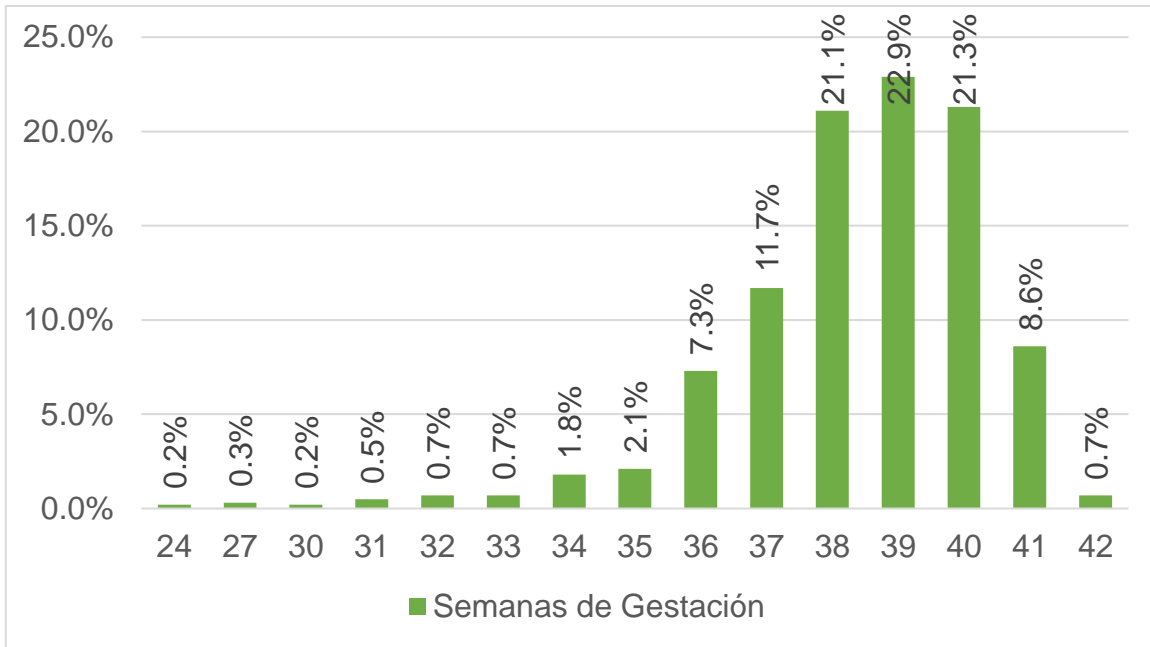
edad media fue de 23.6 ± 5.9 años, con una distribución como se describe en la gráfica 4.



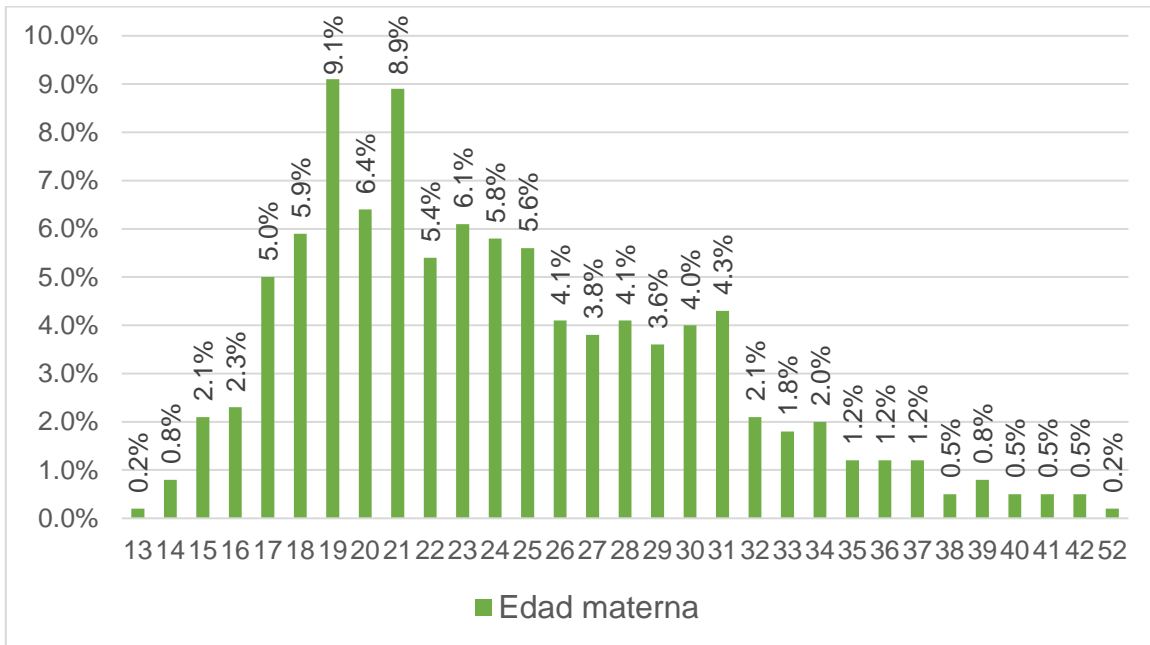
Gráfica 1. Semanas de gestación en el momento de la ruptura de membranas en 2016.



Gráfica 2. Edad de las pacientes con ruptura de membranas en 2016.



Gráfica 3. Semanas de gestación en el momento de la ruptura de membranas en 2017.



Gráfica 4. Edad de las pacientes con ruptura de membranas en 2017.

El enfoque para la evaluación clínica y el tratamiento de la mujer con un embarazo de término y pretérmino con ruptura prematura de membranas continúa siendo controversial.⁴

PATOGENIA

El líquido amniótico es un líquido que rodea al feto después de las primeras semanas de gestación, y tiene muchas funciones para un desarrollo y crecimiento normal del feto, entre los que se encuentran: ^{1,8}

- Ayuda en la protección fetal frente a traumas a través del abdomen materno.
- Amortigua al cordón umbilical de la compresión entre el feto y el útero.
- Mantiene propiedades antibacteriales para proveer de protección frente a infecciones.
- Sirve de reservorio de líquidos y nutrientes para el feto.
- Provee líquido necesario, espacio y factores de crecimiento para permitir un desarrollo normal del pulmón fetal, sistema gastrointestinal y músculo esquelético.

Existen varias fuentes de producción y eliminación del líquido amniótico, la cual es cambiante conforme avanza la gestación, encontrándose las siguientes: ⁸

➤ **Embarazo temprano**

Producción:

- La superficie fetal de la placenta.
- Transmembranoso.
- Superficie corporal del cuerpo del embrión.

➤ **Embarazo medio**

Producción:

- Orina fetal.
- Líquido pulmonar fetal.

Eliminación:

- Deglución fetal.

➤ **Embarazo tardío**

Producción mayor:

- Orina fetal.
- Líquido pulmonar fetal.

Producción menor:

- Secreción oral
- Secreción nasal fetal.

Eliminación mayor:

- Deglución fetal
- Intercambio intramembranoso.

Eliminación menor:

- Intercambio transmembranoso.

Las mejores estimaciones de los flujos diarios de volumen amniótico en el feto, son⁸:

- Producción fetal de orina: 800 a 1200 ml / día.
- Secreción de líquido pulmonar fetal: 170 ml / día.
- Ingestión fetal: 500 a 1000 ml / día.
- Flujo intramembranoso: de 200 a 400 ml / día.
- Secreciones orales y nasales: 25 ml / día.
- Flujo transmembranoso: 10 ml / día.

La patogénesis de la ruptura espontánea de la membrana no se conoce por completo. La fuerza y la integridad de las membranas fetales se derivan de las proteínas de la membrana extracelular incluidos el colágeno, fibronectina y laminina. Las metaloproteasas de la matriz disminuyen la resistencia de la membrana al aumentar la degradación del colágeno. Los inhibidores de las metaloproteasas se unen a las metaloproteasas e inhiben la proteólisis asociada a las metaloproteasas, ayudando a mantener la integridad de dichas membranas. Al presentarse padecimientos como infección, inflamación, estrés mecánico o hemorragia, se podría alterar algunos de estos procesos homeostáticos e iniciar

cambios bioquímicos que culminarían en ruptura prematura de membranas previo al inicio del trabajo de parto.⁵

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Como ya se comentó, la etiología y patogénesis no se conocen de forma completa, pero su frecuencia aumenta a medida que avanza el embarazo, y es más frecuente en los embarazos múltiples en comparación con los únicos.⁷

Aunque la ruptura de las membranas a término pueden ser consecuencia de un debilitamiento fisiológico de las membranas, combinado con las fuerzas de cizallamiento creadas por las propias contracciones uterinas, la ruptura prematura de membranas pretérmino pueden ser resultado de una infección amniótica ^{7,9} o del tracto genital inferior ^{5, 7}, antecedente de ruptura prematura de membranas pretérmino en embarazos previos, longitud cervical corta, hemorragia en el 2do y 3er trimestre, un índice masa corporal bajo, bajo nivel socioeconómico, tabaquismo, consumo de drogas ilícitas, idiopático ^{4,5,7} y/ o procedimientos uterinos invasivos ²⁸

- **PROM PRETÉRMINO:** Mujeres con antecedentes de ruptura prematura de membranas que conducen a parto pretérmino, tienen una tasa de recidiva del 13.5% en un embarazo posterior en comparación con un riesgo de 4.1% de PROM pretérmino y parto pretérmino en mujeres sin dicho historial.⁵
- **INFECCIÓN DEL TRACTO GENITAL:** Es el factor de riesgo identificable más común para la PPRM. Los microorganismos que colonizan el tracto genital inferior tienen la capacidad de producir fosfolipasas, que pueden estimular la producción de prostaglandinas y, por lo tanto, dar lugar a la aparición de contracciones uterinas. Además, la respuesta inmune del huésped a la invasión bacteriana del endocérnix y / o las membranas fetales, conduce a la producción de múltiples mediadores inflamatorios que pueden causar un debilitamiento localizado de las membranas fetales, y dar como resultado una PROM pretérmino.⁵
- **SANGRADO ANTES DEL PARTO:** El sangrado en el primer trimestre se asocia con un aumento estadístico en el riesgo de PPRM; y el sangrado

antes del parto en más de un trimestre, aumenta el riesgo de PPRM de 3 a 7 veces.⁵

- TABAQUISMO: El riesgo aumenta de 2 a 4 veces más en comparación de las pacientes no fumadoras.⁵
- PROCEDIMIENTOS UTERINOS INVASIVOS: Existen procedimientos que se realizan a nivel uterino durante el embarazo secundario a diferentes patologías, como por ejemplo: amniocentesis, cordocentesis, toma de muestra de vellosidades coriónicas, fetoscopia y cerclaje uterino, que pueden causar un daño a las membranas ocasionando pérdida de líquido, aunque son causas raras de PPRM.²⁸

El riesgo de recurrencia de PPRM es del 16% al 32%, siendo comparado con aproximadamente el 4% en mujeres con nacimientos de término previos sin complicaciones.²⁹

RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PREPARTO

Sin importar el manejo obstétrico o la presentación clínica, el nacimiento ocurre dentro de la primera semana de la ruptura de membrana en al menos la mitad de los pacientes con PPRM.^{4, 6, 7}

La latencia después de la ruptura de la membrana se correlaciona inversamente con la edad gestacional.⁴ Muchos factores están asociados con la prolongación del periodo de latencia (definida como el intervalo entre la PROM y el nacimiento) después de la PPRM como una edad gestacional baja, así como, un acortamiento de este periodo; como por ejemplo un embarazo múltiple, modificaciones cervicales, oligohidramnios,^{7, 28} excesivo adelgazamiento del miometrio (<12 mm), número de fetos y complicaciones obstétricas (infección intraamniótica, desprendimiento de placenta),^{28, 29} por mencionar algunas.

La fuga de líquido amniótico de manera inicial con restauración del volumen amniótico normal de manera posterior, puede ocurrir en el PROM de forma espontánea y se asocia con resultados favorables.⁴ Entre las mujeres con PPRM

la infección intraamniótica clínicamente evidente ocurre en 15-25% y la infección posparto en 15-20%; la incidencia es mayor a edades gestacionales más tempranas, así mismo, el desprendimiento de placenta complica del 2-5% de los embarazos con PPROM^{4,6} y contribuye con un 1% al 2% de las muertes fetales.⁶

Los riesgos más significativos para el feto después de la PPROM son el parto pretérmino, la infección intrauterina⁷ y las complicaciones de la prematurez, siendo la dificultad respiratoria la más común. La sepsis, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante, también están asociados con la prematurez, pero son menos comunes conforme se acerca a término la gestación. La PROM prematura con inflamación intrauterina, se ha asociado con un incremento en el riesgo de deterioro del neurodesarrollo y la edad gestacional temprana con PROM; también se ha asociado con un riesgo aumentado de daño de la sustancia blanca neonatal⁶. Sin embargo, no hay datos que sugieran que el nacimiento inmediato después de la presentación del PROM disminuya estos riesgos, pero la infección del cordón umbilical contribuye al 1- 2% del riesgo de muerte fetal prenatal después de una PPROM.⁴ Todas estas patologías se engloban en un síndrome llamado “síndrome de respuesta inflamatoria fetal”, en la cual se usan procedimientos indirectos para vigilancia, dentro de los cuales se mencionan: la prueba sin estrés, perfil biofísico y evaluación de la longitud cervical.⁶

RUPTURA DE MEMBRANAS PREPARTO PREVIABLE

La ruptura de las membranas antes de la viabilidad ocurre del 0.3% al 1% de los embarazos.^{6,7} La probabilidad de la muerte neonatal y morbilidad asociada con PROM disminuye con la edad gestacional avanzada⁴ y aumenta ante la presencia de oligohidramnios.⁷ En una revisión de PPROM entre las 14 y 24 semanas de gestación, las muertes perinatales resultaron ser las mismas que las muertes neonatales y los nacimientos con ruptura prematura de membranas prolongada. Las tasas de supervivencia donde hubo mejoría con el manejo expectante dando seguimiento a la ruptura de membranas después de las 22 semanas de gestación,

fueron mejores comparadas con la ruptura de membranas antes de las 22 semanas de gestación (57.7% contra 14.4 % respectivamente).⁴

Las complicaciones maternas significativas que ocurren después de las PROM previsible, incluyen infección intraamniótica, endometritis, desprendimiento de placenta y retención de placenta. La sepsis materna se reporta en aproximadamente el 1% de los casos, así como, las muertes maternas.⁴

Después de las PROM previsible, el 50%- 60% de las pacientes aun retendrán una cantidad satisfactoria de líquido amniótico; del 23% al 53% de las pacientes con PROM previsible nacerán dentro de la primera semana⁷ y aproximadamente del 70%- 80% nacerá entre las 2 y 5 semanas después de la ruptura de membranas.^{4,6}

La tasa de hipoplasia pulmonar después de la PROM y antes de las 24 semanas de gestación varía de manera estrecha entre los reportes⁴ con una variación del 1.7% a 29% la cual se asocia con alto riesgo de mortalidad,⁷ pero raramente es letal con ruptura de membranas subsecuente a la semana 23- 24 de gestación; tal vez porque el adecuado crecimiento alveolar para soportar el desarrollo posnatal ya ha ocurrido. Edades gestacionales tempranas en la ruptura de membranas, duración del período de latencia y volúmenes bajos de líquido amniótico residual son los determinantes primarios de la incidencia de la hipoplasia pulmonar.⁴

El oligohidramnios prolongado secundario a la ruptura de las membranas fetales también puede resultar en deformaciones fetales incluyendo las facies de Potter (implantación baja de pabellón auricular y pliegues epicánticos), contracturas de las extremidades u otras anomalías de posición. La frecuencia reportada de las deformaciones esqueléticas varía del 1.5- 38% pero muchas de estas se resuelven con el desarrollo posnatal y la terapia física.⁴

La frecuencia de la infección intrauterina clínica varía sustancialmente entre los estudios. Para PROM antes de las 24 semanas de gestación y con un tratamiento conservador, varía del 16% al 71%; por otro lado, la frecuencia de la sepsis materna

varía del 0.8% al 4.8% en estudios recientes, en los cuales usaron los antibióticos de forma rutinaria.⁷

CLÍNICA

La presentación clásica es la presencia de líquido claro o amarillo pálido de forma transvaginal ^{5, 7, 29}, sin embargo, muchas describen pérdidas intermitentes o constantes de pequeñas cantidades de líquido o sensación de humedad dentro de la vagina o perineo.⁵

La observación directa del líquido amniótico saliendo del canal cervical o acumulación en el fornix vaginal es patognomónico de la PPRM, sin embargo, si el líquido no es visible se solicita realizar maniobra de valsalva a la paciente para provocar la fuga a través del orificio cervical.⁵

ECOGRAFÍA

La evaluación ecográfica de la cantidad del líquido amniótico no puede confirmar ni descartar el diagnóstico de PROM⁷ a pesar que del 50- 70% de las mujeres con PPRM tienen un volumen bajo de líquido amniótico en la ecografía inicial. El oligohidramnios se puede definir como la ausencia de una bolsa única de líquido amniótico que sea >2 cm o un ILA ≤ 5 cm.⁵

CURSO CLÍNICO

La PROM a término complica aproximadamente el 8% de los embarazos y es seguida por la pronta aparición del trabajo de parto y parto espontáneo. En un estudio largo aleatorizado, la mitad de las pacientes con ruptura prematura de membranas preparto, las cuales fueron manejadas de manera expectante, tuvieron un intervalo de tiempo desde la ruptura de las membranas hasta el nacimiento de 33 horas y el 95% presentó su parto dentro de las 94 a 107 horas de la ruptura de membranas dependientes del uso de oxitocina y prostaglandina. La consecuencia más importante del PROM de término es la infección intrauterina y este riesgo se ve incrementado con la duración de la ruptura de membranas.⁴

En un tercio de las mujeres con PPRM desarrollaran infecciones potencialmente graves, como infección amniótica (corioamnionitis), endometritis o septicemia. La endometritis es más común después de la cesárea que del parto vaginal. La incidencia de infección es mayor a edades gestacionales más tempranas.⁵

La PPRM también se asocia con un mayor riesgo de desprendimiento de placenta y prolapso del cordón umbilical. El desprendimiento de placenta ocurre en 2 a 5 % de embarazos complicados por PPRM. El riesgo se incrementa de siete a nueve veces en los embarazos de PPRM en los que existe infección intrauterina u oligohidramnios.⁵

La mala presentación fetal es común y el riesgo de prolapso de cordón es alto. El oligohidramnios temprano, severo y prolongado puede asociarse con hipoplasia pulmonar, deformación facial y anomalías ortopédicas ⁵.

Pregnancy complication	Potential consequences for offspring	Potential maternal consequences
Intrauterine infection	Neonatal sepsis Long-term neurodevelopmental abnormalities, particularly cerebral palsy	Postpartum endometritis
Umbilical cord compression	Fetal asphyxia	Cesarean delivery
Oligohydramnios	Limb restriction deformities and pulmonary hypoplasia (primarily with severe oligohydramnios in the early to mid second trimester). These complications are rare when membrane rupture occurs after 23 weeks.	
Fetal malpresentation		Cesarean delivery
Umbilical cord prolapse	Fetal asphyxia	Cesarean delivery
Abruptio placentae	Fetal asphyxia	Cesarean delivery Coagulopathy
Preterm birth	Morbidity of prematurity, including respiratory abnormalities, intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, patent ductus arteriosus	

Imagen 1. Complicaciones del embarazo asociadas a ruptura prematura pretérmino de membranas (PPROM) *Duff P, Preterm prelabor rupture of membranes, uptodate 2018*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico y se basa en visualizar el líquido amniótico en la vagina de la mujer que presenta un historial de fuga de líquido.^{3, 5, 7, 10, 29} Esta exploración física se puede llevar a cabo con un examen con espéculo^{3, 6, 10, 29} el cual brinda la oportunidad de inspeccionar la presencia de cervicitis, prolapso del cordón umbilical o fetal, evaluar cambios cervicales, obtener cultivos, así como, visualizar el líquido amniótico de forma transcervical principalmente.⁴

En caso de presentar un diagnóstico clínico incierto, existen pruebas de laboratorio y gabinete los cuales nos ayudan a confirmar el diagnóstico⁵, los cuales se mencionaran más adelante.

b. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

El diagnóstico temprano y preciso de la PROM es muy importante para comenzar el tratamiento correcto, permitiendo buenos resultados perinatales y minimizando las tasas de complicaciones y el daño clínico,¹⁰ como por ejemplo corioamnionitis, parto pretérmino, prolapso del cordón umbilical, desprendimiento de placenta normoinserta, sepsis neonatal, enfermedad respiratoria del recién nacido, parto vía cesárea y aumento en la mortalidad materna y neonatal.^{3, 9-12, 28}

Los casos complejos conducen a resultados falsos positivos que, a su vez, conducen a tratamientos incorrectos y de alto costo,¹⁰ como la hospitalización e inducción del parto.^{10, 12}

El diagnóstico de la ruptura de membranas es clínico^{5, 6}, en el 90%^{11, 12}, tradicionalmente su diagnóstico implica el antecedente de un flujo vaginal de líquido amniótico verificado en el examen con espéculo^{2, 6, 29}, con la prueba de fermentación en el microscopio, la de nitrazina del flujo vaginal^{3-6, 10-12, 15, 29} y el ultrasonido,¹² siendo el mejor método para confirmarlo la visión directa del líquido amniótico a través del cuello uterino, aunque ésta asociado a un 12-30% de falsos negativos.¹⁰

Una técnica de diagnóstico de laboratorio ideal debe ser aceptable tanto para los pacientes como para los médicos, debe ser no invasiva, precisa y rápida.¹¹

Las pruebas de gabinete se basan en confirmar el diagnóstico clínico cuando es incierto,⁵ de los cuales existen pruebas invasivas y no invasivas, las cuales valoran la presencia de agentes bioquímicos que se encuentran elevados en el líquido amniótico, como la prolactina, alfa microglobulina placentaria 1, diamina oxidasa, gonadotropina coriónica humana, creatinina, urea, alfa fetoproteína, fibronectina fetal y proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina.^{3,6,10,11,15, 21, 32} Dentro de las pruebas que podemos implementar se tienen las siguientes: ^{6, 5}

- Prueba de nitrazina.
- Prueba de arborización o fermentación.
- Amniosense.
- Amniosure.
- ACTIM- PROM.
- ROM PLUS.
- Ultrasonido.
- Fibronectina fetal.
- Alfa fetoproteína.
- Amnioinfusión.
- Cuantificación de gonadotropina coriónica humana vaginal.

PRUEBA DE NITRAZINA

El diagnóstico se puede confirmar mediante la prueba del pH del fluido vaginal. ^{6, 21}

El líquido amniótico tiene un pH de 7-7.3 ²⁹ comparado con el vaginal que es ácido (3.8-4.2) y el pH ácido normal de orina que es de 5- 6.⁵

La sensibilidad de la prueba oscila entre 42-81%. Un periodo de latencia prolongado ésta relacionado con un diagnostico incorrecto debido a la escasez de líquido amniótico en el fornix posterior.¹⁰

La cervicitis, vaginitis o vaginosis bacteriana, orina alcalina en el fluido vaginal, semen, sangre y antisépticos^{5, 6, 10, 16, 25, 29} están asociados a 17.4% de falsos positivos.^{10, 25} Tiene una sensibilidad del 90- 97%, especificidad del 16- 70%²⁹ y valores predictivos positivos y negativos del 63- 75% y 80- 93% respectivamente.⁶

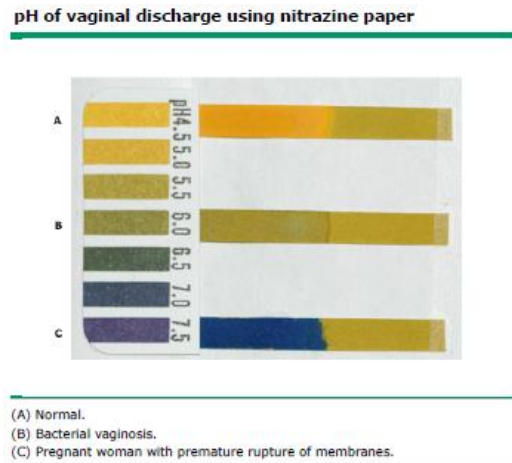


Imagen 2. Papel de nitrazina con medición de pH de descarga vaginal.

Duff P, Preterm prelabor rupture of membranes, uptodate 2018.

PRUEBA DE ARBORIZACIÓN O FERMENTACIÓN

El líquido amniótico del fornix posterior en vagina, crea un patrón de fermentación creando un “helecho” al microscopio.⁵ Esta prueba se ve afectada por la presencia de cervicitis¹⁶, vaginitis, moco cervical,²⁵ huellas dactilares,⁶ orina alcalina en el fluido vaginal, semen, sangre^{3,9,15} y antisépticos¹⁶, ocasionando una tasa del 13-30% de falsos negativos y del 5-30% de falsos positivos.¹⁰ Valor predictivo positivo 84-93% y negativo del 87- 97%.⁶ Su sensibilidad es del 99%, especificidad del 72%¹³ Tiende a ser progresivamente menos exacta cuando transcurre 1 hora después de la ruptura de membranas.⁶

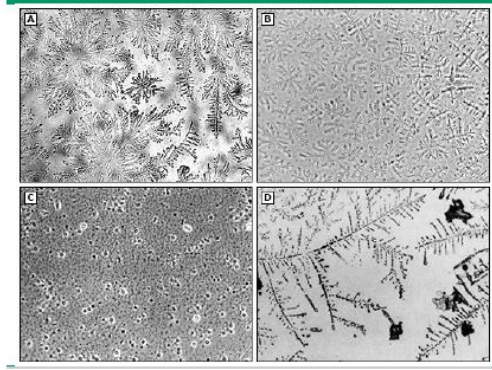


Imagen 3. Arborización del líquido amniótico

Duff P, Preterm prelabor rupture of membranes, uptodate 2018.

AMNIOSENSE

Almohadilla absorbente usado en el Reino Unido, que cambia de color a un pH mayor 5.2, dando una sensibilidad del 98% y especificidad del 65% para rotura de membranas.⁵

AMNIOSURE

Es una prueba nueva, fácil, rápida y mínimamente invasiva, que usa métodos de inmunocromatografía para identificar trazas de la proteína alfa microglobulina 1 placentaria (PAMG- 1) en el fluido vaginal,^{3, 6} la cual tiene un peso de 34 kDa y es sintetizada por las células deciduales. Su concentración en el líquido amniótico varía de 2000 a 25,000 ng/ ml y en sangre materna de 0.5-2 ng/ ml. Tiene un límite de detección inferior a 5 ng/ ml, con una sensibilidad cercana al 99%, especificidad del 87-100%,²⁸ un valor predictivo positivo del 98-100% y negativo del 91-99%.^{6, 29} No se afecta por la presencia de semen o sangre.⁵

ACTIM- PROM

Identifica la proteína fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGFBP- 1) con un peso de 28 kDa, la cual es sintetizada por el hígado fetal, las células deciduales^{6, 28} y células placentarias.^{5, 28} Tiene niveles elevados en el líquido amniótico a principios del 1er trimestre (27 ng/ml) y aumenta con la edad

gestacional, llegando a 145,000 ng/ml en embarazo de término. Se encuentra ausente en el plasma seminal, orina y sangre materna.²⁸ No se ve afectada por secreciones vaginales infectadas, orina, semen o sangre.⁵ Tiene un límite inferior de detección de 25 ng/ml y se considera positivo cuando es mayor de 30 µg/L. La sensibilidad es del 74-100% y la especificidad del 77-98%,²⁸ con un valor predictivo positivo del 73-97% y valor predictivo negativo del 56% al 95%. Por lo anterior mencionado, esta prueba se considera específica del líquido amniótico y sensible para ser útil en el diagnóstico de casos que cursen con microrruptura.⁶

ROM PLUS

Es una prueba cualitativa la cual utiliza la combinación de anticuerpos monoclonales/policonales para el diagnóstico de ruptura de membranas, detectando dos marcadores proteicos encontrados en el líquido amniótico: proteína placentaria 12 (PP12 o IGFBP- 1) y alfa fetoproteína (AFP).^{5,13} La alfa fetoproteína es sintetizada por el hígado fetal y el saco de yolk, alcanzando su máxima concentración al final del 2do y 3er trimestre. Las trazas de sangre no afectan la prueba. La prueba se realiza colocando el hisopo de la prueba en la vagina durante 15 segundos, posteriormente se coloca el hisopo en un diluyente para luego ser administrado en una tira de prueba, la cual en caso de ser positiva se desarrollara una línea.¹³ Tiene una sensibilidad del 99% y especificidad del 91%^{5,13} tasa de falsos negativos del 0.5%, valores predictivos positivos y negativos del 85% y 99% respectivamente.¹³

ULTRASONIDO

EL examen con ultrasonido para determinación del líquido amniótico no es una buena prueba ya que no puede diferenciar la PROM de otras causas de oligohidramnios.³ Esta prueba busca la reducción en el volumen de líquido amniótico.⁵

FIBRONECTINA FETAL

Cuenta con una sensibilidad del 92- 94% y especificidad del 80- 97%. La desventaja de esta prueba es que el analizar la proteína, está proviene de las membranas fetales y no del líquido amniótico ³², por lo cual un resultado negativo apoya la ausencia de la ruptura de la membrana, pero un resultado positivo solo indica interrupción de la interfaz entre el corion y la decidua (que puede ocurrir con las membranas intactas).⁵

AMNIOINFUSIÓN

Es una prueba estándar agresiva (invasiva) para lograr un diagnóstico preciso,³ la cual implica la instalación de 1 ml de tinte “índigo carmín” en 9 ml de solución salina transabdominalmente en el líquido amniótico bajo guía ecográfica, colocando posteriormente un tapón vaginal, la cual cambiará su coloración correspondiendo a fuga de líquido amniótico.⁵ Pero presenta el riesgo de ocasionar desprendimiento de placenta, aborto espontáneo, hemorragia, infección, perforación uterina iatrogénica ³ y reacción alérgica al uso del tinte índigo carmín. ²³ Hasta el momento el uso del tinte de índigo carmín no se ha asociado con efectos fetales o neonatales adversos. ²³ Como alternativas al índigo carmín, se incluye la fluoresceína sódica, la fenolsulfonftaleína ^{5, 23} hemoglobina materna y urograffin. Desde 1970 se ha informado que el uso de azul de metileno y azul de toluidina ocasiona efectos desfavorables sobre el feto y neonato como por ejemplo: muerte fetal, metahemoglobinemia y atresia del intestino delgado. ²³

BIOMARCADORES EN LÍQUIDO AMNIÓTICO

A partir de 1970 comenzaron a descubrirse proteínas en el líquido amniótico ¹⁴; en los últimos años ha habido un aumento en los estudios relacionados con la detección de marcadores bioquímicos con una alta concentración de líquido amniótico pero baja concentración de líquido vaginal ³² y en el suero sanguíneo, ¹⁴ que puede utilizarse como un método de diagnóstico alternativo confiable. Estos incluyen β - HCG, prolactina, ²⁹ fibronectina fetal ⁵, Alfa fetoproteína (AFP) ,²⁵

diamino-oxidasa ¹⁵ y proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGFBP-1).^{16, 29}

La prolactina es una cadena polipeptídica única que es producida por la hipófisis anterior bajo el control del hipotálamo. Durante el embarazo, la prolactina es producida por la hipófisis materna, la hipófisis fetal y la decidua.¹⁷ La prolactina no muestra cambios a lo largo del embarazo y los valores en el líquido amniótico son más altos que en suero materno. La prolactina hipofisaria materna participa en la regulación de la tolerancia inmunológica al embarazo, en tanto, la prolactina decidual actúa en el proceso de placentación y al liberarse al líquido amniótico participa en la regulación osmótica e intercambio a través de las membranas.¹⁸

La AFP de mamíferos es una glucoproteína de cadena sencilla con una masa molecular que varía de 66 a 72 kDa, sintetizada por el hígado fetal, el intestino y el saco de yolk. Después de ingresar a la orina fetal, se detecta fácilmente en el líquido amniótico. La AFP de líquido amniótico alcanza su punto máximo entre las 10 y 13 semanas de gestación y luego disminuye de 14 a 32 semanas. Normalmente se pueden encontrar niveles bajos de AFP en la sangre materna debido a la difusión de productos placentarios y contenido amniótico. Detectable a las 7 semanas de gestación, la AFP sérica materna alcanza una concentración máxima entre 28 y 32 semanas y luego disminuye lentamente. El gradiente de concentración entre la AFP de plasma fetal y la AFP de suero materno es de aproximadamente 150 a 200 veces.^{19, 20}

CUANTIFICACIÓN DE GONADOTROPINA CORIÓICA HUMANA VAGINAL

La HCG es un heterodímero de 237 aminoácidos ²⁴ miembro de la familia de glicoproteína quien es producida por el tejido trofoblástico²² (sincitiotrofoblasto ^{3, 12, 24}), la cual se encuentra compuesta por 2 subunidades: alfa (93 aminoácidos) y beta (145 aminoácidos). La subunidad alfa es homóloga a la hormona estimulante de tiroides (TSH), hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), mientras que la subunidad beta es homóloga en 80- 85% a la LH.

Esta hormona representa una señal embrionaria clave para el mantenimiento del embarazo, ya que durante sus primeras 6 semanas de embarazo promueve la secreción de progesterona, estradiol y estrona a través de la unión con el receptor de LH logrando su estimulación hasta que la placenta produzca suficiente cantidad de progesterona para mantener el embarazo.²⁴

La HCG circulante es metabolizada principalmente por el hígado y aproximadamente el 20% es excretada por los riñones.²⁴ La medición de los niveles de HCG en suero, orina y líquido amniótico²² proporcionan información en diferentes entidades clínicas, como diagnóstico y control prenatal, trastornos relacionados con el mismo, cribado prenatal, así como, cánceres ginecológicos.²⁴

Durante el embarazo, el nivel de HCG sérica aumenta progresivamente hasta llegar a 54,000 mUI / ml de la 8 a la 12 semanas de gestación. Posteriormente, hay un descenso en sus niveles hasta 12,000 mUI / ml alrededor de las 20 semanas de gestación^{10, 25}; por otro lado, la HCG presente en el líquido amniótico y en la orina materna llegan a presentar una concentración entre 2,000 y 70,000 mUI / ml.^{22, 25},²⁷ Así mismo, este marcador es liberado por las glándulas cervicales²⁷ que son responsables de su presencia a nivel vaginal, por lo que su concentración llega a permanecer por debajo de 10 mUI / ml después de la vigésima semana gestacional.¹⁰

Los valores de sensibilidad y especificidad para el segundo y tercer trimestre se han comparado por separado, y se encontró que la sensibilidad es mayor en el segundo trimestre. Por lo tanto, los estudios sugieren que la prueba de β -HCG en el fluido vaginal en el segundo trimestre podría ser más conveniente.^{11, 25}

La prueba cualitativa de HCG para el diagnóstico de PROM ha demostrado ser mejor que los métodos de diagnóstico tradicionales como las pruebas de fermentación, nitrazina (pH) y el examen con espéculo. La medición de HCG no se modifica por los mismos factores que las pruebas de fermentación y nitrazina.¹⁰

Muchos estudios discuten el punto de corte ideal para la prueba de HCG para el diagnóstico de PROM. El principal punto de corte estudiado es de 39.8 mUI / ml, y todos los parámetros (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) fueron superiores al 90%, por lo que la literatura sugiere que este es un buen valor a considerar, así mismo, se usan puntos de corte ≤ 25 mUI / ml alcanzando tasas de sensibilidad y especificidad superiores al 90% lo que sugiere que este también puede ser un valor apropiado.¹⁰ Existe literatura que reporta puntos de corte de 50 mUI/ ml en el 2do trimestre con reportes de una sensibilidad del 100%, especificidad del 91.8%, valor predictivo positivo y negativo del 82.8 y 100% respectivamente y en el 3er trimestre una sensibilidad del 100%, especificidad del 96.5%, valor pronóstico positivo del 88.9% y negativo del 100%.²¹

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Por el momento, no existe un estándar de oro para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas, motivo por el cual se mantiene una búsqueda constante del mismo. El estándar de oro debe contar con ciertas características, de las cuales se pueden mencionar:

- No invasivo.
- Económico.
- Rápido.
- Confiable.
- De fácil uso.
- Sin riesgo en el feto o madre durante su uso.

Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación ¿Es útil la determinación de gonadotropina coriónica humana cuantitativa para establecer el diagnóstico de ruptura prematura de membranas indeterminada en pacientes del Hospital de la Mujer de Puebla?

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la capacidad de prueba de la gonadotropina coriónica humana en el lavado cervicovaginal para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas indeterminada en pacientes del Hospital de la Mujer de Puebla.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Determinar la sensibilidad de la gonadotropina coriónica humana en el lavado cervicovaginal como método diagnóstico en la ruptura prematura de membranas indeterminada.

2.- Determinar la especificidad de la gonadotropina coriónica humana en el lavado cervicovaginal como método diagnóstico en la ruptura prematura de membranas indeterminada.

3.- Determinar el valor predictivo positivo de la gonadotropina coriónica humana en el lavado cervicovaginal como método diagnóstico en la ruptura prematura de membranas indeterminada.

4.- Determinar el valor predictivo negativo de la gonadotropina coriónica humana en el lavado cervicovaginal como método diagnóstico en la ruptura prematura de membranas indeterminada.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y analítico en el Hospital de la Mujer de Puebla durante el periodo de febrero 2019 a julio 2019.

Se captaron pacientes que acudieron con probable ruptura de membranas al Hospital de la Mujer en el área de consulta externa y urgencias. Incluyendo pacientes con: embarazo entre 28 a las 41.6 semanas, normoevolutivo o complicado con patología materna, sin trabajo de parto, que solicitaron la atención médica y firmaron un consentimiento informado. Excluyendo a las pacientes con: Sangrado transvaginal (placenta previa o desprendimiento de placenta normoinsera), infección vaginal, tacto vaginal menor de 24 horas, malformaciones fetales, relaciones sexuales menor a 48 horas, lavado vaginal, uso de óvulos vaginales, ruptura prematura de membranas mayor de 24 horas, urgencia obstétrica, datos de corioamnionitis y/o contaminación en la muestra de lavado cervical (sangre, orina, heces). Previa firma de consentimiento informado se realizó un lavado vaginal, se tomó muestra del lavado y se envió a laboratorio para su análisis.

Fueron categorizadas de acuerdo con el diagnóstico final tras la evaluación en urgencias. El grupo 1 pacientes con ruptura de membranas, grupo 2 pacientes sin ruptura de membranas y grupo 3 pacientes con ruptura de membranas indeterminada.

Se utilizó un muestreo no probabilístico conveniente, serie de casos consecutivos de 90 pacientes, de las cuales 30 eran positivas para PROM, 30 eran negativas para PROM y 30 con diagnóstico de ruptura de membranas indeterminada durante el periodo de febrero 2019 a julio 2019.

Para el análisis de datos las variables nominales se reportaron como frecuencias relativas (porcentajes), las cuantitativas continuas como medias aritméticas y desviación estándar. La prueba Chi cuadrada de Pearson fue usada para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas, entre dos grupos, o para evaluar la homogeneidad en la distribución de dichas variables. La prueba *t* de Student fue

usada en la comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal, entre dos o más grupos. Se analizaron las medidas de desempeño diagnóstico según las directrices de Medicina Basada en Evidencias, mediante el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, además de la exactitud mediante el análisis del área bajo la curva de características receptor-operador (ROC, por sus siglas en inglés), tomando como base la cristalografía y correlacionándola con la determinación de HCG- β . Todos los valores de p para comparaciones y correlaciones fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando $p < 0.05$. El paquete estadístico SPSS v17.0 fue usado en todos los cálculos.

Este estudio se realizó apegado a los principios emanados de la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964, de las modificaciones hechas por la 29ª asamblea en Tokio, Japón en 1975 y la 59ª en Seúl Corea 2008 en donde se contempla la investigación médica (Investigación Clínica). De acuerdo a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en su Artículo 17, establece que este estudio es categoría II de los procesos de investigación, por lo que se planteó una investigación "con riesgo mínimo", motivo por el cual todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio firmaron una Carta de Consentimiento Informado en la cual se describieron los aspectos básicos sobre su participación en el estudio. El proyecto fue sometido y aceptado por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de la Mujer. La información fue manejada por grupos, con el fin de garantizar la confidencialidad de los pacientes. Se omitió el empleo de nombres propios. La información fue utilizada solo con el propósito de la investigación. La salud y seguridad de los pacientes fueron prioritarios al interés de la investigación.

7. RESULTADOS

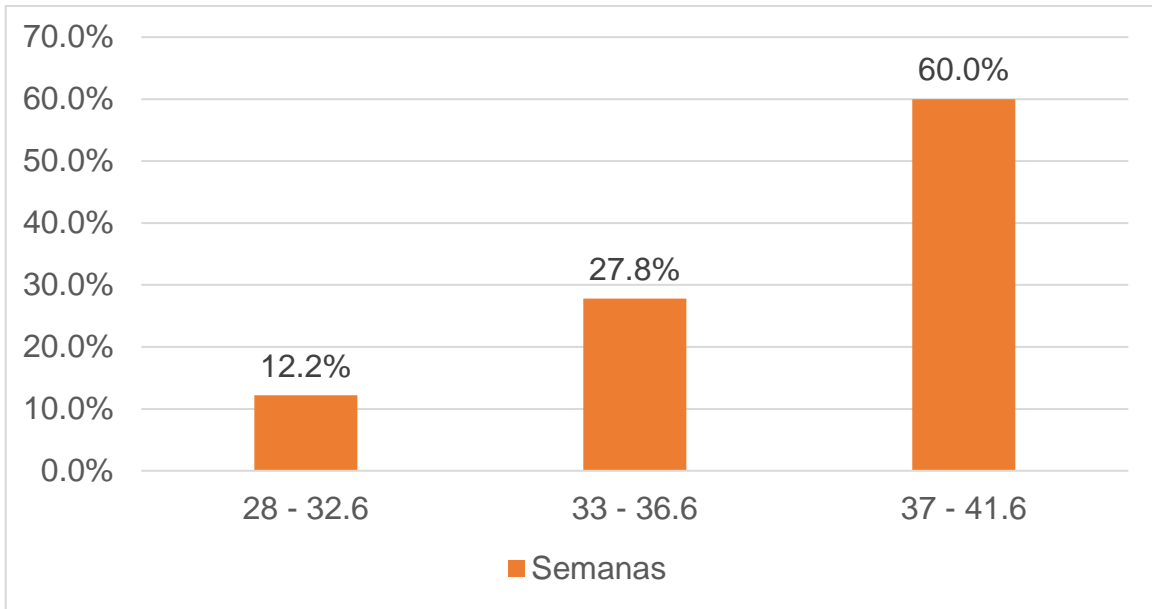
Se valoró un total de 90 pacientes, mismas que fueron divididas en grupos de acuerdo a la condición clínica y se obtuvieron los siguientes datos de la totalidad de pacientes. Edad promedio de 23.82 ± 5.80 años, índice de masa corporal 29.24 ± 6.44 kg/m² destacando el sobrepeso en nuestro grupo de estudio; con tiempo promedio de ruptura 2.8 ± 5.1 horas. El resto de las características sociodemográficas se encuentran descritas en el cuadro 1.

Es de importancia destacar que la edad gestacional descrita es en el momento de la evaluación independientemente si tenían la ruptura o no.

Variable	Promedio
Edad (años)	23.82 ± 5.80
Peso (kg)	67.16 ± 10.98
Talla (m)	1.52 ± 0.09
IMC (kg/m ²)	29.24 ± 6.44
Edad Gestacional (semanas)	36.6 ± 3.0
Tiempo de Ruptura (horas)	2.8 ± 5.1
HGC- β (mU/ml)	129.75 ± 240.41

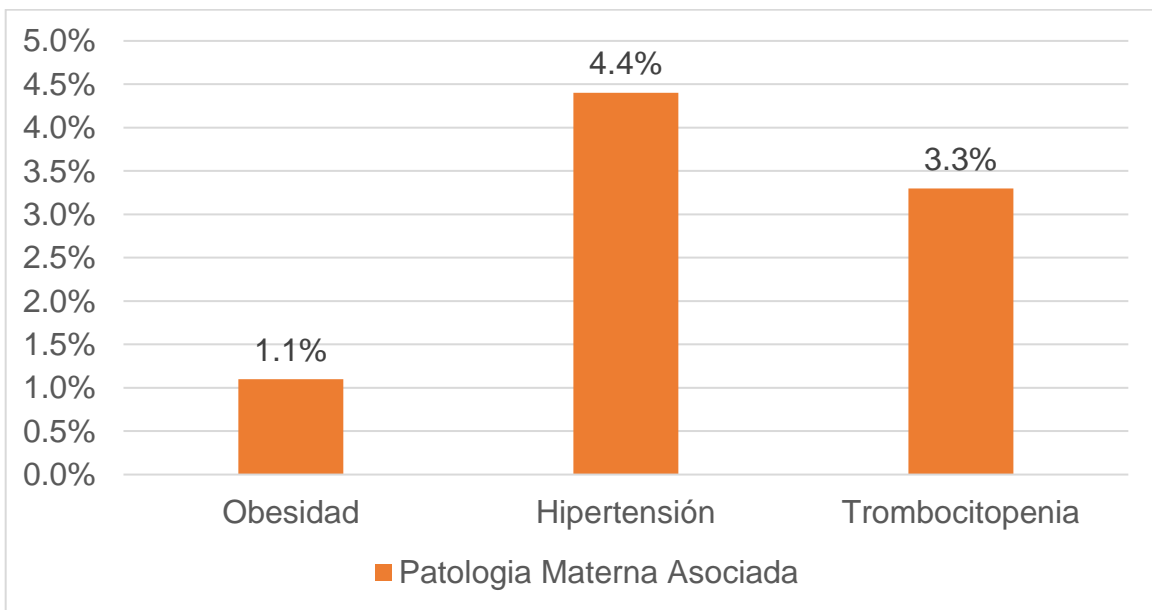
Cuadro 1. Características sociodemográficas de la población estudiada

De los 90 casos incluidos encontramos que 11 pacientes (12.2%) tenían un embarazo pretérmino extremo entre 28 y 32.6 semanas; 25 (27.8%) cursaban un embarazo catalogado como pretérmino tardío entre las 33 y 36.6 semanas; mientras que 54 (60%) de las pacientes que se presentaron a evaluación por sospecha de ruptura de membranas tenían un embarazo de término como se describe en la gráfica 5.



Gráfica 5. Semanas de gestación en el momento de la evaluación

En el momento de encontrar si las pacientes que acudían a valoración tenían o no una patología asociada, encontramos 1 paciente con obesidad mórbida, 4 con hipertensión arterial sistémica crónica y 3 cursaban con trombocitopenia. (Gráfica 6).



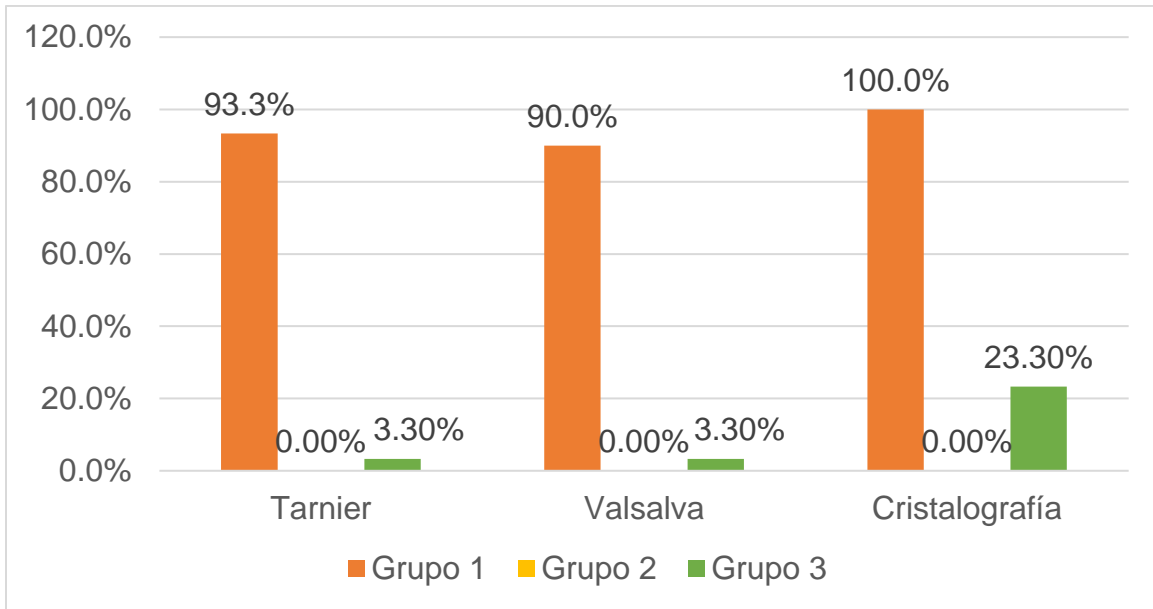
Gráfica 6. Patología materna asociada

Se realizó el mismo análisis sociodemográfico y de características clínicas de las pacientes por grupo sin encontrar diferencias estadísticamente significativas; salvo en la variable ruptura, dependiendo directamente del grupo 2 en el que no existió la misma. Esto nos indica que los grupos estudiados eran similares entre sí en edad, peso, talla, índice de masa corporal y edad gestacional a la evaluación. (Cuadro 2)

Variable	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Edad (años)	25.1 ± 6.0	24.03 ± 4.77	22.33 ± 6.35	0.317
Peso (kg)	68.13 ± 10.54	66.57 ± 12.65	66.78 ± 9.86	0.452
Talla (m)	1.51 ± 0.12	1.52 ± 0.07	1.53 ± 0.10	0.357
IMC (kg/m ²)	30.53 ± 8.3	28.47 ± 4.87	28.71 ± 5.54	0.443
Edad Gestacional (semanas)	37.3 ± 2.8	36.4 ± 3.5	36.6 ± 2.6	0.465
Edad Gestacional en las pacientes con RPM (semanas)	37.3 ± 2.8	0	38.0 ± 1.5	0.328
Tiempo de Ruptura (horas)	4.1 ± 5.5	0	4.2 ± 6.2	0.000
HGC-β (mU/ml)	281.35 ± 322.19	51.5 ± 172.92	56.37 ± 89.41	0.405

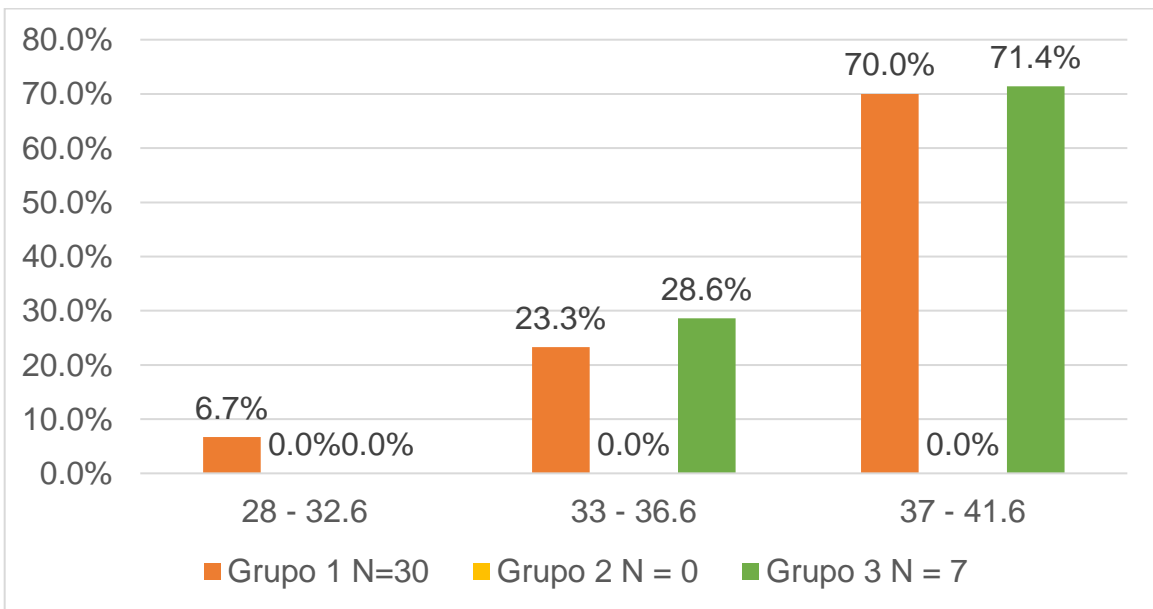
Cuadro 2. Características sociodemográficas de la población estudiada

En cuanto a la clínica, estuvo presente el Tarnier y Valsalva en casi la totalidad de pacientes incluidas en el grupo 1, sin embargo, es de notar que en el grupo 3 aunque 7 pacientes resultaron con cristalografía positiva, solo 1 paciente presentó Valsalva y 1 paciente Tarnier. (Gráfica 7)



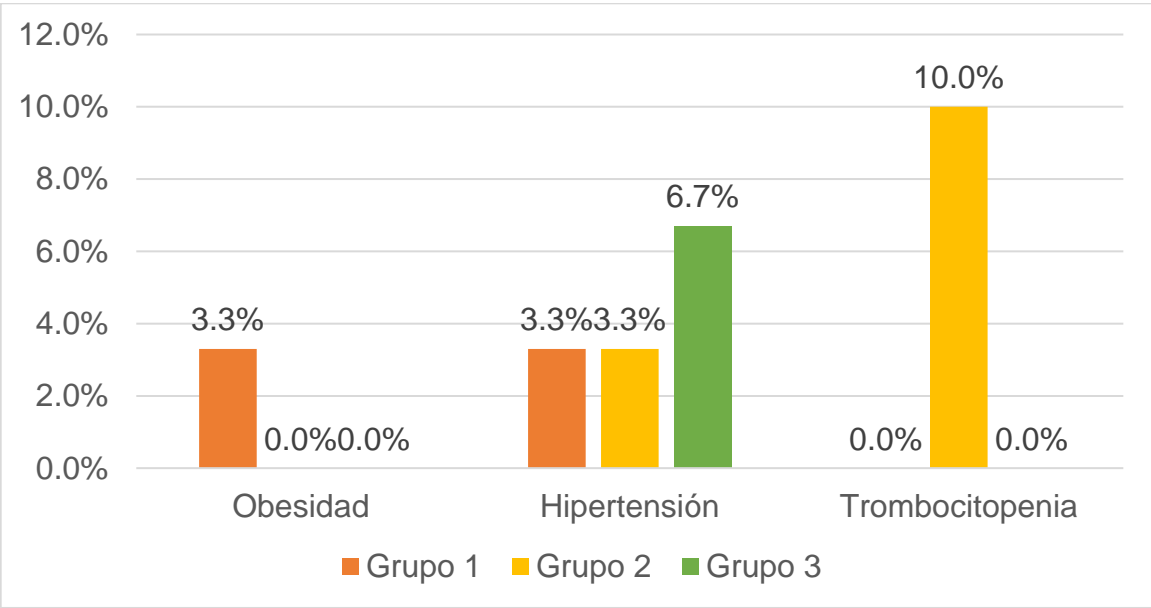
Gráfica 7. Exploración física y Cristalografía

Al dividir a las pacientes por grupo y clasificarlas en las semanas de gestación en las que se presentó la ruptura, encontramos que el 70% de los casos se presentó en embarazos de término. En el grupo 1 encontramos 2 pacientes representando el 6.7% con ruptura de membranas de embarazos pretérmino extremo. (Gráfica 8)



Gráfica 8. Semanas en las que se presentó la ruptura

Con respecto a las patologías maternas asociadas en el momento de la evaluación encontramos que las patologías que más guardaron relación con la ruptura fueron la obesidad y la hipertensión, no así la trombocitopenia presentada en 3 pacientes con resultado de cristalografía negativa y sin clínica de ruptura de membranas, como se demuestra en la gráfica 9.



Gráfica 9. Patología materna asociada

Tomando en cuenta a la cristalografía en este estudio como Gold Standard para la detección de ruptura de membranas, se realizó determinación de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de las determinaciones de fracción β de la hormona gonadotrofina coriónica humana en las 90 pacientes con punto de corte > 26.5 mU/ml y se obtuvo los siguientes resultados (Cuadro 3):

	S	E	VPP	VPN
Fracción β de la Hormona Gonadotrofina Coriónica Humana >26.5mU/ml	89.2%	69.8 %	67.3 %	90.2 %

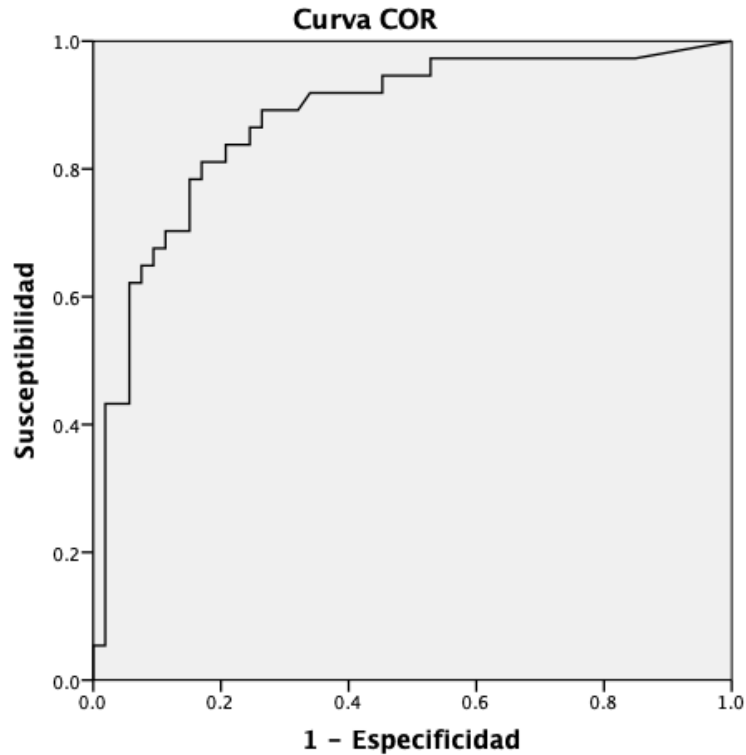
Cuadro 3. Medidas de desempeño de la fracción β de la Hormona Gonadotrofina Coriónica Humana

Con el anterior punto de corte, los resultados de la tabla de contingencia se explican a continuación (Cuadro 4):

		Cristalografía	
		Si	No
HGC- β >26.5mU/ml	Si	33 (VP)	16 (FP)
	No	4 (FN)	37 (VN)

Cuadro 4. Tabla de contingencia de dos por dos para la evaluación de la capacidad de la prueba con el punto de corte propuesto.

Al analizar la curva COR de la comparación de las sensibilidades de la detección de la fracción β de la Hormona Gonadotrofina Coriónica Humana, se obtuvo lo siguiente (Gráfica 10).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Gráfica 10. Curva COR de las sensibilidades de la detección de la fracción β de la Hormona Gonadotrofina Coriónica Humana.

Tomando en cuenta a la cristalografía en este estudio como Gold Standard para la detección de ruptura de membranas, se realizó determinación de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de las determinaciones de fracción β de la hormona gonadotrofina coriónica humana en las pacientes del grupo 3 con ruptura indeterminada y con punto de corte > 26.5 mU/ml; y se obtuvo lo siguiente (Cuadro 5):

	S	E	VPP	VPN
Fracción β de la Hormona				
Gonadotrofina Coriónica	85.7 %	69.5 %	46.1 %	94.1 %
Humana >26.5mU/ml				

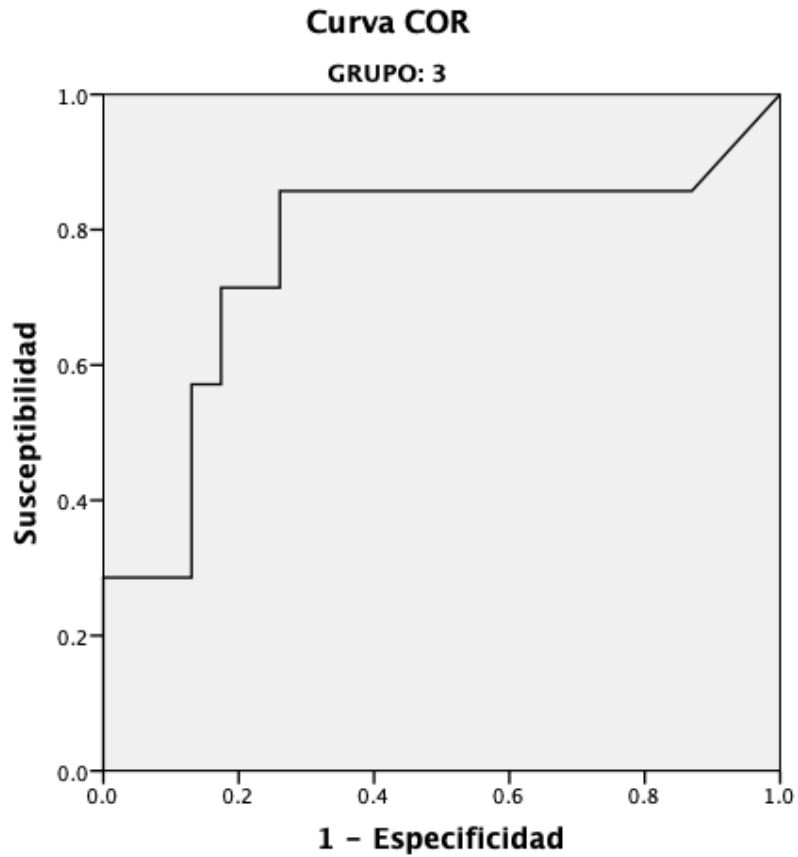
Cuadro 5. Medidas de desempeño de la fracción β de la Hormona Gonadotrofina Coriónica Humana

Con el anterior punto de corte los resultados de la tabla de contingencia para el grupo 3, se explican a continuación (Cuadro 6):

		Cristalografía	
		Si	No
HGC- β >26.5mU/ml	Si	6 (VP)	7 (FP)
	No	1 (FN)	16 (VN)

Cuadro 6. Tabla de contingencia de dos por dos para la evaluación de la capacidad de la prueba con el punto de corte propuesto.

Al analizar la curva COR de la comparación de las sensibilidades de la detección de la fracción β de la Hormona Gonadotrofina Coriónica Humana se obtuvo lo siguiente (Gráfica 11).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Gráfica 11. Curva COR de las sensibilidades de la detección de la fracción β de la Hormona Gonadotrofina Coriónica Humana, en pacientes con PROM indeterminada.

8. DISCUSIÓN

La prueba cualitativa de HCG para el diagnóstico de PROM, ha demostrado ser una prueba más satisfactoria en contraste con los métodos de diagnóstico tradicionales, como son las pruebas de fermentación, nitrazina y el examen con espéculo. La medición de este biomarcador no se modifica con los mismos factores que las pruebas de hehecho y nitrazina; de hecho, el examen con espéculo no sirve de nada cuando se realiza después de un largo período de latencia; en cambio, puede medirse una alta concentración de HCG en el fluido vaginal 24 horas después de la PROM.¹⁰

La determinación de la cantidad de β - HCG-25 en el fluido vaginal se puede usar como un buen método para el diagnóstico de PROM, según la literatura tiene una precisión entre 71.4% y 87%.¹⁰

Nuestro estudio con la prueba de β - HCG- 26.5 tuvo una alta sensibilidad (89.2%), probablemente debido a la cantidad de muestras de PROM utilizadas en el estudio. Esta hipótesis está respaldada por otros estudios con mejores resultados, que utilizaron 25.0 como punto de corte, pero tuvieron muestras más grandes.^{14, 21} Por otra parte, esta prueba proporcionó una buena cantidad de especificidad (69.8%), lo que muestra su buen poder de diagnóstico. Además, logramos tasas de especificidad superiores a las de muchos estudios anteriores, que informaron tasas de especificidad del 68% y 72%, por ejemplo.^{12, 26}

En el presente estudio, la β - HCG- 26.5 proporciono un VPN y VPP de 94.1% y 46.1% respectivamente. Estos resultados fueron mayores que el VPN de otro estudio que utilizó un punto de corte mayor (100 mUI / ml).¹¹

Durante el embarazo, las glándulas cervicales liberan HCG en el fluido vaginal, pero la concentración sigue siendo inferior a 10 mUI / ml después de la vigésima semana de gestación, lo que apoya la posibilidad de realizar la prueba cualitativa β - HCG con un punto de corte de 10 mUI / ml. Sin embargo, existen estudios, en donde la prueba β -HCG-10 proporcionó una baja precisión (58.6%).¹⁰

El nivel medio de β - HCG en el fluido vaginal en un embarazo con membranas intactas varía a lo largo del embarazo yendo de 37.9 mUI / ml en el primer trimestre a 9.5 mUI / ml en el segundo trimestre, y de 6.3 a 7.71 mUI / ml en el tercer trimestre.²⁵ Por otro lado, los niveles de β - HCG en embarazos con PROM, en la literatura, varían de 330.88 a 468.06 mUI / ml.¹⁰

Debido a la gran diferencia en los niveles de β - HCG durante los trimestres, es aceptable argumentar que la precisión de los parámetros puede variar durante el embarazo. En la literatura, pocos estudios evaluaron este hecho, aunque cuando se realiza este análisis, el β - HCG proporciona una mejor sensibilidad en el segundo trimestre, lo que sugiere que es una oportunidad para este período de embarazo^{11, 30}. En nuestro estudio no se llevó a cabo el análisis de datos para definir los parámetros de cada trimestre, por lo que no es posible llevar a cabo la comparación entre cada uno. Sugerimos que los futuros estudios con muestras más grandes que la nuestra realicen este análisis.

La prueba de HCG no debe realizarse en presencia de sangre, ya que el sangrado vaginal puede conducir a resultados falsos positivos debido a la alta concentración de HCG en la sangre.³⁰ Así que, un resultado de PROM falso positivo puede conducir a intervenciones innecesarias, como hospitalización, terapia con antibióticos, terapia con corticoesteroides e inducción del parto.²⁸

Por lo tanto, es necesario seguir buscando el marcador ideal de PROM que se encuentre presente en el líquido amniótico, mantenga una vida media larga y que se pueda detectar durante todo el embarazo con un mínimo porcentaje de falsos positivos y negativos. Además, un biomarcador ideal debe proporcionar una alta concentración de líquido amniótico, baja concentración en sangre, y una concentración extremadamente baja en el fluido vaginal en embarazos con membranas fetales intactas.^{10, 31} Se han estudiado muchos marcadores, y el β - HCG se encuentra entre los más simples, fáciles de usar y baratos.¹⁰ Por lo tanto, la prueba de β - HCG es de utilidad para el diagnóstico de PROM, aunque se necesitan más estudios sobre su eficacia y debe alcanzarse un consenso sobre los puntos de

corte ideales para los diferentes trimestres. La descripción de varios puntos de corte puede explicarse por la diferencia en el tamaño de la muestra de los estudios y los diferentes criterios de inclusión y exclusión.

9. CONCLUSIONES

El presente estudio no pretende establecer un punto de corte definitivo; su objetivo fue evaluar la prueba de embarazo utilizada para el diagnóstico de PROM. A la luz de los datos antes mencionados, el β - HCG es de utilidad para el diagnóstico de ruptura de membranas por ser un examen simple y rápido sin necesidad de un equipo sofisticado.

Este estudio puede ayudar a los proveedores de atención médica a tomar decisiones para implementar mejoras en las políticas de atención médica para la promoción de la salud y la prevención de enfermedades en las mujeres.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnóstico y tratamiento de la ruptura prematura de membranas en pretérmino, Guía de práctica clínica, 2009.
2. Cabero IR, Saldívar D, Fajardo S, Manual de obstetricia y ginecología, 2016.
3. Ghasemi M, Jaami R, The value of urea, creatinine, prolactin, and beta sub-unit of human chorionic gonadotropin of vaginal fluid in the diagnosis of premature preterm rupture of membranes in pregnancy, Turk J Obstet Gynecol 2016;13:62-6.
4. Prelabor Rupture of Membranes, Acog practice bulletin, Number 188, January 2018.
5. Duff P, Preterm prelabor rupture of membranes, uptodate, 2018.
6. Rodríguez M, Miranda O, Tratamiento de la ruptura prematura de membranas pretérmino (24- 33.6 semanas): evidencia científica reciente. Ginecol Obstet Mex, 2018 mayo; 86(5): 319- 334.
7. Schmitz T, Sentilhes L, Preterm premature rupture of the membranes: guidelines for clinical practice from the french college of gynecologists and obstetricians (CNGOF), Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Mayo 2019; 236: 1-6.
8. Ross M, Beall M, Physiology of amniotic fluid volumen regulation, Uptodate 2017.
9. Tian Ch, Wang M, Serum β -human chorionic gonadotropin and interleukin-1 as diagnostic biomarkers for the premature rupture of membranes and chorioamnionitis, biomedical reports 2014, 2: 905-909.
10. Buziquia C, Shozo N, Qualitative determination of human chorionic gonadotropin in vaginal washings for the early diagnosis of premature rupture of fetal membranes, Rev Bras Ginecol Obstet 2017;39: 317–321.

11. Temel O, Cöğendez E, Selçuk S, Asoğlu MR, Kaya E. β -human chorionic gonadotropin assay in vaginal washing fluid for the accurate diagnosis of premature rupture of membranes during late pregnancy. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2013; 14(04):201–204.
12. 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 Gynecol Res* 2013; 39 (04):777–782 22.
13. McQuivey R, Block J: ROM Plus®: accurate point-of-care detection of ruptured fetal membranes, *Medical Devices: Evidence and Research* 2016:9.
14. Ramirez J, Soria J, Ambriz R: Comparación entre dos pruebas diagnósticas de rotura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex* 2012; 80(3): 195- 200.
15. Gaucherand P, Guiband S, Awada A, Rudigoz RC: Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: fetal fibronectin, alpha fetoprotein, diaminooxidase. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74:118–124.
16. Lockwood CJ, Wein R, Chien D, et al: Fetal membrane rupture is associated with the presence of and insulin like growth factor binding protein-1 in vaginal secretions. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:146–150.
17. Kariman N, Hedayati M, Alavi Sh: The diagnostic power of cervico- vaginal fluid prolactin in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Iran Red Crescent Med J.* 2012 Sep; 14(9): 541-548.
18. Hernández E, Villanueva C, Ahued J: Hormona del crecimiento y prolactina en líquido amniótico y plasma materno durante el embarazo normal. *Rev Invest Clin* 2005; 57(5): 671-675.
19. Mizejewski GJ: Levels of alpha fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states. *Obstet Gynecol Surv* 2003 Dec; 58(12): 804–26.

20. Shahin M, Raslan H, Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: prolactin, beta subunit of human chorionic gonadotropin, and alpha- fetoprotein, *gynecologic and obstetric investigation* 2007; 63: 195- 199.
21. Carranza S, Negrete M, 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):142-6.
22. Mendez J, Aguirre 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.
23. Adekola H, Gill N, Sakr S, Outcomes following intra- amniotic instillation with indigo carmine to diagnose prelabor rupture of membranes in singleton pregnancies: a single center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; Early online: 1- 6.
24. Nwabuobi Ch, Arlier S, Schatz F, Guzeloglu O, hCG: biological functions and clinical applications. *Int J Mol Sci.* 2017, 18, 2037.
25. Movahed F, Elmizadeh K, Javadi A, Choopani A. The value of qualitative detection of human chorionic gonadotropin in vaginal washing fluid for diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *Pak J Med Sci* 2012; 28(05):900–903.
26. Tigga MP, Malik S. Comparative analysis of four biomarkers in diagnosing premature rupture of membranes and their correlation with onset of labour. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2015; 4(04):1070–1075.
27. Kim Y, Park Y, Kwon H, Kwon J, Vaginal fluid β - human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005: 84: 802- 805.
28. Di Renzo G, Cabero LI, Facchinetti F, Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis

of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*, May 2011; 24(5): 659- 667.

29. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1(01):11–22.

30. 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(01):37–40.

31. El-Messidi A, Cameron A. Diagnosis of premature rupture of membranes: inspiration from the past and insights for the future. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32(06):561–569.

32. Marcellin L, Goffinet F. Are biological markers relevant for the diagnosis and the prognosis of preterm premature rupture of membranes (PPROM)? *Clin Chem Lab Med* 2012; 50(06):1015–1019.

11. ANEXOS

ANEXO 1



FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



Utilidad de la gonadotropina coriónica humana en el lavado cervicovaginal para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas indeterminada en pacientes del hospital de la mujer de Puebla

Nombre del investigador principal: Dr. Juan Carlos Morales Bernal

Nombres del investigador experto: Dra. Karla Paola Lara Guerrero

Dirección del sitio de investigación: Calle 9 Sur No. 11302, colonia Guadalupe Hidalgo, Puebla.

INTRODUCCIÓN

A través de este documento se ofrece una invitación para participar voluntariamente en un estudio de investigación clínica denominado “utilidad de la gonadotropina coriónica humana en el lavado cervicovaginal para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas indeterminada en pacientes del hospital de la mujer de Puebla”.

Antes que decida aceptar participar en este estudio, se le presenta este documento llamado “**consentimiento informado**”, con objetivo de comunicarle los posibles riesgos y beneficios, así como, el objetivo del estudio para que usted pueda tomar una decisión informada. Lea cuidadosamente lo escrito y si usted lo desea y tiene preguntas al respecto puede dirigirse directamente al médico tratante quien le ayudara a resolver cualquier inquietud.

Una vez comprendido la información del estudio se procederá a firmar el consentimiento para participar en dicha investigación. Su decisión es voluntaria, lo que significa que es libre de ingresar o no en el estudio; podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin dar explicaciones del mismo, comunicándolo de forma inmediata al médico tratante sin que esto signifique una disminución en la calidad de la atención médica que se le provea, no deteriorará la relación con el médico.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

La ruptura prematura de membranas pretérmino tiene una incidencia del 3% en los embarazos y se encuentra asociada con 1/3 de los nacimientos prematuros siendo el factor identificador más comúnmente asociado con el parto pretérmino, siendo uno de los principales factores que contribuyen con la mortalidad y morbilidad perinatal.

El pronóstico materno y neonatal depende de muchos factores dentro de los cuales se encuentra un diagnóstico temprano, por lo cual se necesita de un método diagnóstico adecuado.

El presente estudio tiene como objetivo determinar la utilidad de la gonadotropina coriónica humana en el lavado cervicovaginal para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas indeterminada en pacientes del hospital de la mujer de Puebla.

Su participación del estudio iniciará después de firmar el consentimiento informado y verificar que se cumplen los criterios de inclusión y no presente ningún criterio de exclusión y eliminación:

Criterios de inclusión:

- A. Embarazo de las 28 a las 41.6 semanas de gestación por fecha última regla o ultrasonido del 1 trimestre.
- B. Embarazo normoevolutivo o complicado con patología materna.
- C. Sin trabajo de parto
- D. Pacientes con ruptura de membranas, sin ruptura de membranas y con sospecha de ruptura de membranas.
- E. Solicitar atención en cualquier servicio del hospital de la mujer de Puebla.
- F. Consentimiento firmado por la paciente o representante legal.

Criterios de exclusión:

- A. Trabajo de parto.
- B. Sangrado transvaginal (placenta previa o desprendimiento de placenta normoinsera).
- C. Infección vaginal.
- D. Tacto vaginal menor de 24 horas.
- E. Malformaciones fetales.
- F. Relación sexual menor de 48 horas.
- G. Lavado vaginal
- H. Uso de óvulos vaginales
- I. Ruptura prematura de membranas mayor de 24 horas.
- J. Embarazo menor de 28 semanas de gestación.
- K. Urgencia obstétrica.
- L. Pacientes con datos de corioamnionitis.

M. Pacientes con contaminación en la muestra de lavado cervical (sangre, orina, heces).

Criterios de eliminación:

- A. Autorización para la realización de la prueba negada por parte de la paciente o representante legal.
- B. Cantidad de muestra insuficiente (cantidad de muestra normal 3 ml).

El tiempo estimado de participación será de 5 minutos aproximadamente, que es el tiempo necesario para la toma de muestra.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Posterior al haber leído, comprendido y aceptado ingresar al proyecto de investigación tras haber firmado el consentimiento informado y aportado de forma verosímil los datos personales y registros de salud se llevara a cabo la toma de muestra a analizar de la siguiente manera:

- 1.- No realizar tacto vaginal.
- 2.- Colocar a la paciente en posición de litotomía.
- 3.- Colocar espejo vaginal sin lubricantes o soluciones.
- 4.- Tomar muestra para cristalografía del fondo de saco posterior.
- 5.- Irrigar el cérvix con 3 ml de solución salina estéril con jeringa.
- 6.- Tomar 3 ml de la solución irrigada del fondo de saco posterior con la misma jeringa.
- 7.- Envié de muestra a laboratorio del hospital de la mujer de Puebla con orden que indique: HCG- β cuantitativa de solución de lavado cervicovaginal.
- 8.- Recabar resultado de cristalografía y HCG- β cuantitativa y engraparlo junto con el consentimiento informado y cuestionario.

Del procedimiento mencionado se tomaran 2 muestras: 1) para realizar la cristalografía y 2) para cuantificar la HCG- β cuantitativa, dichas muestras se enviaran al laboratorio del hospital de la mujer de Puebla y posterior a su análisis será eliminada (destruida).

RIESGOS

- Dolor en miembros inferiores secundario a la posición de litotomía.

- Dolor en región perineal y/ o vaginal al colocar el espejo vaginal.
- En caso que usted presente alguna molestia, puede comunicárselo al médico tratante de forma inmediata.

BENEFICIOS

- Evitar hospitalizaciones innecesarias

DATOS ADICIONALES

Existe la posibilidad de ser contactado con posterioridad para recabar nuevos datos de interés para la investigación en curso.

La participación de usted en este estudio es de forma voluntaria y puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin penalización o pérdida de los beneficios a los que tiene derecho. Si usted desea salirse del proyecto de investigación deberá de comunicarlo de forma inmediata a su médico. Nos aseguraremos que usted pueda terminar su participación de la manera más segura.

El médico responsable del estudio puede decidir retirarlo del proyecto sin su consentimiento si:

- Usted no sigue las instrucciones.
- Usted no cumple con los criterios de inclusión.
- Usted cumple con los criterios de exclusión y/ o eliminación.
- El estudio puede ser interrumpido por el Dr. Responsable, el consejo de revisión institucional o el comité de ética, que son un grupo de personas que revisan la investigación para proteger sus derechos.

Si usted acepta participar en la investigación no recibirá ningún pago o apoyo económico.

PRIVACIDAD DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

Los registros obtenidos mientras usted participa en este estudio, así como, los registros de salud relacionados, permanecerán estrictamente confidenciales en todo momento. Sin embargo, tendrán que estar disponibles para los miembros del comité de ética y autoridades médicas.

Al firmar el consentimiento, usted otorga este acceso para el estudio actual y cualquier investigación posterior que pueda llevarse a cabo utilizando esta información. Sin embargo, el investigador del estudio tomara las medidas necesarias para proteger su información personal y registros de salud, no incluida su nombre, teléfono o dirección en ninguna publicación o divulgación futura. Si usted

se retira del estudio, no obtendremos más información personal acerca de usted, pero podremos necesitar continuar utilizando la información ya recopilada.

Usted no será identificado en ningún reporte o publicación que resulten de este estudio.

MARQUE CON UNA X SI SE CUMPLIO CON LOS QUE SE MENCIONA

- He sido informado acerca del estudio por parte del médico o personal de la investigación.
- He leído y entendido la información en este documento llamado consentimiento informado.
- He tenido la oportunidad de hacer preguntas de la información brindada y todas fueron contestadas a mi satisfacción.
- Acepto voluntariamente participar en este estudio. No renuncio a ninguno de mis derechos legales al firmar este documento de consentimiento.

FIRMAS:

_____	____/____/____	_____
Nombre del participante	Fecha	Firma del participante

_____	____/____/____	_____
Nombre del investigador	Fecha	Firma del investigador

_____	____/____/____	_____
Nombre del testigo y parentesco	Fecha	Firma del testigo

_____	____/____/____	_____
Nombre del testigo y parentesco	Fecha	Firma del testigo

ANEXO 2

CUESTIONARIO

- 1.- Nombre: _____.
- 2.- Fecha: _____ Teléfono: _____.
- 3.- Expediente: _____.
- 4.- Edad: _____ años.
- 5.- Embarazo de _____ semanas de gestación por FUM o USG del 1 trimestre
- 6.- Embarazo normoevolutivo: Sí No
- 7.- Patología materna asociada: _____.
- 8.- Paciente con ruptura prematura de membranas \leq 24 horas
Paciente sin ruptura prematura de membranas
Paciente con sospecha de ruptura prematura de membranas
- 9.- En caso de ruptura de membranas, tiempo de la ruptura: _____.
- 10.- Resultado de cristalografía: Positivo Negativo
- 11.- Tarnier: Positivo Negativo Válsala: Positivo Negativo

TOMA DE MUESTRA

- 1.- No realizar tacto vaginal.
- 2.- Colocar a la paciente en posición de litotomía.
- 3.- Coloca espejo vaginal sin lubricantes o solución.
- 4.- Tomar muestra de cristalografía de fondo de saco posterior.
- 5.- Irrigar cérvix con 3 ml de solución salina estéril con jeringa.
- 6.- Tomar 3 ml de la solución irrigada con misma jeringa del fondo de saco posterior.
- 7.- Envió de muestra a laboratorio con orden que indique: HCG- β cuantitativa de solución de lavado cervicovaginal.
- 8.- Recabar resultado y engraparlo junto con el consentimiento informado y cuestionario.

Nombre y firma del médico quien realizo la prueba:

_____.