

Hormona gonadotropina coriónica humana vaginal versus cristalografía y papel de nitrazina para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas

José Antonio Méndez-González,* Gustavo Aguirre-Ramos,*
Rolando Álvarez-Valero,* Mauricio Velázquez-Magaña,* Gabriel Rojas-Poceros*

RESUMEN

La ruptura prematura de membranas es uno de los problemas más comunes y controversiales que presenta la obstetricia. La precisión de las pruebas diagnósticas no invasivas disponibles, limita el tratamiento oportuno. El objetivo del presente estudio fue comparar la sensibilidad y especificidad de la cristalografía y el papel de nitrazina con la medición cualitativa de hormona gonadotropina coriónica humana (hGC) vaginal para diagnosticar ruptura. **Métodos:** Se realizó un estudio de prueba diagnóstica, transversal, prolectivo, comparativo, en el que se incluyeron mujeres embarazadas de 20 semanas de gestación o más que acudieron con sospecha de ruptura prematura de membranas (RPM) al Centro Médico ABC, durante el periodo del 1 de febrero al 30 de agosto de 2006, a las cuales se les realizó pruebas de cristalografía, papel de nitrazina y hormona gonadotropina coriónica humana vaginal cualitativa. Se utilizaron fórmulas de indicadores de prueba diagnóstica. **Resultados:** Ingresaron al estudio 70 pacientes con sospecha de ruptura. La prueba de papel de nitrazina tuvo sensibilidad de 78.9% y especificidad de 53.8%. La cristalografía mostró sensibilidad de 75.4% y especificidad de 76.9%. La gonadotropina vaginal cualitativa presentó sensibilidad de 87.7% y especificidad de 100%. **Conclusiones:** La gonadotropina vaginal cualitativa es más sensible y específica que la cristalografía y el papel de nitrazina. Es una prueba de bajo costo y muy fácil de realizar que puede ayudar a diagnosticar ruptura prematura de membranas.

Palabras clave: Ruptura prematura de membranas, gonadotropina coriónica humana, cristalografía, papel de nitrazina, embarazo.

ABSTRACT

Premature rupture of membranes is one of the most common and controversial problems present in obstetrics. The precision of non-invasive and available diagnostic tests limit timely treatment. The objective of this study is to compare the sensibility and specificity of crystallography and nitrazine paper with human vaginal gonadotropin chorionic hormone (hGC) to diagnose rupture. **Methods:** We performed a study of diagnostic test, transverse, prolective, and comparative in pregnant women with 20 weeks or more of gestation, with suspicion of premature rupture of membranes (PROM), at the ABC Medical Center, during the period of February 1st to August 30, 2006. Crystallography, nitrazine paper and vaginal qualitative gonadotropin test were performed. **Results:** 70 patients with suspicion of rupture were entered. Nitrazine paper had sensibility of 78.9% and specificity of 53.8%. Crystallography showed sensibility of 75.4% and specificity of 76.9%. Vaginal qualitative hGC had sensibility of 87.7% and specificity of 100%. **Conclusions:** Vaginal qualitative gonadotropin is more sensitive and more specific than crystallography and the nitrazine paper. It is a low cost test, easy to perform, and enables us to diagnose rupture.

Key words. Premature rupture of membranes, human gonadotropin chorionic hormone, crystallography, nitrazine paper.

medigraphic.com

INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de membranas es uno de los problemas más comunes y controversiales que presenta la obstetricia. El parto pretérmino ocurre en aproximadamente 11% de todos los embarazos y, de éstos, 30% es ocasionado por ruptura prematura de membranas (RPM). El parto pretérmino es res-

* Servicio de Ginecología y Obstetricia. Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 13/12/06. Aceptado: 07/01/07.

Correspondencia: José Antonio Méndez González
Gob. Luis G. Vieyra núm. 41 int. 9.
Col. San Miguel Chapultepec 11850 México, D.F.
Tel: 2614-7194. Fax: 5378-1942
E-mail: antoniomdzmd@yahoo.com.mx

ponsable de 75% de la mortalidad y morbilidad perinatal. Una intervención oportuna puede estar limitada por la incapacidad de diagnosticarla, al utilizar pruebas con muchos falsos negativos y falsos positivos que resultan en un diagnóstico erróneo o retardado. Por ello consideramos necesario realizar nuevas pruebas más sensibles y específicas, de fácil acceso, económicas y no invasivas para su diagnóstico.

Con el reconocimiento de estas potenciales limitaciones, se han evaluado diversos marcadores séricos y vaginales para detección de RPM; sin embargo, estos esfuerzos han tenido éxito limitado.¹⁻³

AmniSure® es un nuevo dispositivo que se basa en inmunocromatografía. Se utilizan tres anticuerpos monoclonales en la prueba para detectar alfa microglobulina placentaria tipo 1 (PAMG-1); se reporta sensibilidad de 99% y especificidad de 99%. La PAMG-1 es una proteína que se expresa en la placenta y es secretada dentro del líquido amniótico. Las desventajas de este procedimiento son que no está disponible aún en México, es costoso, se presentan falsos negativos con sangrado transvaginal y debe realizarse antes de las 12 horas de la sospecha de RPM, además que se debe mantener a cierta temperatura.

Recientemente se ha evaluado la fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana (hGC) como posible marcador de RPM.^{4,5} La hGC se produce en el tejido trofoblástico y está presente en varios grados a nivel sérico, urinario y en líquido amniótico durante el embarazo. Investigaciones previas 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.⁶ Se ha reportado sensibilidad de 79%, especificidad de 96%, valor predictivo positivo de 95% y valor predictivo negativo de 84%.

El estándar de oro para el diagnóstico de RPM es la instilación de índigo carmín dentro de la cavidad amniótica por medio de amniocentesis, que es un procedimiento invasivo y costoso. No existe una prueba no invasiva confiable. Si se cuenta con

un diagnóstico oportuno, se puede realizar el manejo adecuado y disminuir la morbilidad y mortalidad tanto materna como fetal.

No se han realizado estudios que comparen la sensibilidad y especificidad de cristalografía y papel de nitrazina con la hGC cervicovaginal para el diagnóstico de RPM. La hGC cualitativa puede ser una herramienta útil para su diagnóstico.

El objetivo del presente estudio fue comparar sensibilidad y especificidad de la cristalografía y papel de nitrazina frente a la de hGC cualitativa cervicovaginal para diagnosticar RPM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de prueba diagnóstica, transversal, prolectivo, comparativo, en el que se incluyeron mujeres embarazadas con 20 o más semanas de gestación que acudieron al Centro Médico ABC por sospecha de RPM, durante el periodo comprendido entre el 1 de febrero y el 30 de agosto de 2006.

Por no existir una prueba no invasiva que pueda ser considerada estándar de oro para realizar el diagnóstico de RPM, se consideró como estándar de oro lo siguiente: una vez rotas las membranas, el trabajo de parto inicia en un tiempo relativamente corto que es inversamente proporcional a las semanas de gestación. Tomando en cuenta que en una embarazada a término el inicio del trabajo de parto después de la ruptura de membranas es dentro de 24 horas en 90% de los casos; cuando la RPM ocurre entre la semana 28 y 34, 50% de las pacientes presentan trabajo en las siguientes 24 horas y 80 a 90% dentro de una semana. Antes de las 26 semanas, aproximadamente 50% de las mujeres inician el trabajo de parto en una semana.

A todas las pacientes con 20 o más semanas de gestación, corroborada por fecha de última regla y/o ultrasonido, se les realizó una exploración vaginal con espejo para visualizar el fondo de saco en busca de líquido amniótico. Se efectuaron pruebas de cristalografía, la cual se consideró positiva ante la presencia de helechos; prueba con papel de nitrazina siendo positiva cuando la coloración era azul, lo que indicaba pH alcalino; finalmente, el fondo de saco posterior era irrigado con 3 mL de

solución salina estéril y con una jeringa se aspiraban los lavados vaginales del fondo de saco. La muestra fue agitada manualmente y colocada en una prueba de embarazo PREVÉ,[®] la cual es cualitativa y detecta la presencia de hGC con sensibilidad de 25 mUI/mL, se consideró positiva cuando se presentaban dos líneas rojas distintivas en la tira. Todas las muestras fueron obtenidas por un solo médico.

Los datos fueron capturados en una hoja diseñada para el estudio. Se excluyeron del estudio mujeres con embarazos gemelares. A todas las pacientes se les solicitó consentimiento informado de las pruebas. Se utilizaron fórmulas de indicadores de prueba diagnóstica para calcular sensibilidad y especificidad. Se consideró estándar de oro para ruptura prematura de membranas el inicio del trabajo de parto.

Para el análisis estadístico, se empleó el programa SPSS versión 10 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 70 pacientes con sospecha de ruptura prematura de membranas (RPM), de las cuales 34 (48.5%) tenían embarazo de pretérmino y 36 (51.5%) de término. Cincuenta y siete pacientes (81.4%) presentaron RPM, y 13 mujeres (18.6%) no la tuvieron.

De las 57 pacientes que tuvieron RPM la prueba de papel de nitrazina fue positiva en 45 (64.3%)

Cuadro I. Ruptura prematura de membranas (RPM) referida por las pacientes.

¿Refiere RPM?	Con RPM	Sin RPM	Total
Sí	53	13	66
No	4	0	4
Total	57	13	70

Sensibilidad = 0.929 (92.9%).

Especificidad = 0 (0%).

Valor predictivo positivo = 0.803 (80.3%).

Valor predictivo negativo = 0 (0%).

Área bajo la curva = 0.465.

Cuadro II. Prueba del papel de nitrazina para diagnóstico de ruptura prematura de membranas (RPM).

Papel de nitrazina	Con RPM	Sin RPM	Total
Positivo	45	6	51
Negativo	12	7	19
Total	57	13	70

Sensibilidad = 0.789 (78.9%).

Especificidad = 0.538 (53.8%).

Valor predictivo positivo = 0.882 (88.2%).

Valor predictivo negativo = 0.368 (36.8%).

Área bajo la curva = 0.664.

Cuadro III. Prueba de cristalografía para diagnóstico de ruptura prematura de membranas (RPM).

Cristalografía	Con RPM	Sin RPM	Total
Positivo	43	3	46
Negativo	14	10	24
Total	57	13	70

Sensibilidad = 0.754 (75.4%).

Especificidad = 0.769 (76.9%).

Valor predictivo positivo = 0.914 (91.4%).

Valor predictivo negativo = 0.416 (41.6%).

Área bajo la curva = 0.762.

casos, la cristalografía en 43 (61.4%) y la hGC cualitativa vaginal en 50 (71.4%) (Cuadros I a IV). Refirieron haber tenido RPM 53 (75.7%) de las 57 mujeres que sí tuvieron RPM. Cuando una paciente refirió RPM, realmente la presentó en 92.9% de los casos, lo que registró un valor predictivo positivo de 80.3% (Cuadro I).

La prueba de papel de nitrazina presentó sensibilidad de 78.9%, especificidad de 53.8%, valor predictivo positivo de 88.2%, valor predictivo negativo de 36.8%, falsos positivos de 46.2% y falsos negativos de 21.1% (Cuadro II).

La cristalografía mostró sensibilidad de 75.4%, especificidad de 76.9%, valor predictivo positivo de 91.4%, valor predictivo negativo de 41.6%, falsos positivos de 23.1% y falsos negativos de 24.6% (Cuadro III).

La hGC vaginal presentó sensibilidad de 87.7%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100%, valor predictivo negativo de 65%, sin falsos positivos y falsos negativos de 12.3% (*Cuadro IV*).

Las pacientes que refirieron RPM presentaron un valor de 0.465 por debajo del área de la curva, el papel de nitrazina de 0.664, la cristalografía de 0.762 y la hGC vaginal cualitativa de 0.939, lo cual indica que ésta es más sensible y específica que el resto de las pruebas.

DISCUSIÓN

Esta serie incluyó 70 mujeres embarazadas con sospecha de RPM, por lo que puede considerarse una muestra amplia. Sin embargo, se necesitan realizar mayores estudios aleatorizados y multicéntricos para confirmar y aprobar el uso de la hGC cualitativa vaginal.

Este trabajo reafirma los resultados de investigaciones previas que correlacionaban las concentraciones de hGC en las secreciones cervicovaginales. El estudio efectuado por Anai y su grupo en 1997 revela diferencias en los niveles de hGC vaginal en pacientes con ruptura prematura de membranas pretérmino (RPM-P). Encontraron que el nivel promedio en mujeres con embarazo normal era de 37.9, 9.5 y 6.3 mUI/mL, durante el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente, mientras que el nivel promedio en las mu-

jerres con RPM-P era de 420.6 mUI/mL. Esim Esra y colaboradores⁷ realizaron la prueba cuantitativa comparando pacientes con RPM, sin RPM y con duda, reportando sensibilidad de 68%, especificidad de 95%, valor predictivo negativo de 90% y valor predictivo positivo de 82%. Cooper Amy y asociados utilizaron la hGC cualitativa vaginal en mujeres con embarazo normal y con RPM; reportaron sensibilidad de 79%, especificidad de 96%, valor predictivo positivo de 95% y valor predictivo negativo de 84%. En nuestro estudio, la hGC vaginal presentó sensibilidad de 87.7%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100%, valor predictivo negativo de 65%. Esto puede deberse a diferencias en los criterios de exclusión y en la toma de muestra. La hormona gonadotropina, además de estar presente en el líquido amniótico, también lo está en sangre y orina en concentraciones que varían de aproximadamente 2,000 a 70,000 mUI/mL.⁸ Desafortunadamente, no existe información disponible acerca de los niveles de hGC en secreción vaginal. Debido a que puede ser secretada por las glándulas cervicales, cierto nivel se debe encontrar en secreción vaginal. Es posible que la secreción vaginal de algunas pacientes con embarazo normal esté contaminada con sangre microscópica, lo que daría muchas muestras con resultados positivos. La prueba de nitrazina da 12.7% de resultados falsos negativos y 16.2% de falsos positivos; la cristalografía, 4.8% de falsos negativos y 4.4% de falsos positivos. En nuestro estudio, la prueba de papel de nitrazina presentó 46.2% falsos positivos y 21.1% falsos negativos y la cristalografía 23.1% falsos positivos y 24.6% falsos negativos; esto puede haberse debido a que a muchas pacientes se les realizó la prueba después de efectuado un tacto vaginal, o bien, tenían presencia de sangre o manchado vaginal, sin descartar condiciones previas como cervicovaginitis, actividad sexual o aplicación de medicamentos por vía vaginal.

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

Cuadro IV. Hormona gonadotropina coriónica (hGC) vaginal cualitativa para diagnóstico de ruptura prematura de membranas (RPM).

hGC	Con RPM	Sin RPM	Total
Positivo	50	0	50
Negativo	7	13	20
Total	57	13	70

Sensibilidad = 0.877 (87.7%).

Especificidad = 1 (100%).

Valor predictivo positivo = 1 (100%).

Valor predictivo negativo = 0.65 (65%).

Área bajo la curva = 0.939.

AmniSure® es prometedora; no obstante, su costo y acceso son limitantes. El costo mínimo de la prueba cualitativa de hGC vaginal es atractivo, su tecnología está disponible y es muy fácil de usar, sobre todo en instituciones de salud de segundo y tercer nivel de nuestro país. Un estudio ideal para valorar realmente esta prueba es correlacionar, en mujeres con embarazo pretérmino con duda en el diagnóstico, los niveles de hGC vaginal contra la instilación de índigo carmín como el «estándar de oro»; sin embargo, debido al riesgo de esta técnica, por ética profesional y deseo de la paciente, no se puede realizar en todos los casos. Se debe valorar incluso el método ideal de la hGC cualitativa vaginal y valorar si el resultado no se ve afectado por efecto dilucional; por ejemplo Anai y colaboradores utilizaron 3 mL de solución salina para recolectar la muestra, mientras que Cooper Amy y su grupo emplearon 5 mL.

La amniocentesis e instilación con índigo carmín es el estándar de oro para evaluar la RPM. Sin embargo es invasivo y costoso, por lo que no fue considerado en nuestro estudio. Sin embargo, se utilizó el inicio del trabajo de parto como el estándar de oro, pero tiene la limitante de que se puede desencadenar por otras causas.

CONCLUSIONES

La RPM permanece como uno de los problemas obstétricos más importantes. Es una causa considerable de morbilidad y mortalidad materno-fetal.

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.

La determinación de hGC vaginal cualitativa para el diagnóstico de RPM es más sensible y específica 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.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Eriksen NL, Parisi VM, Daoust S, Flamm B, Grite TJ, Cox SM. Fetal fibronectin: A method for detecting the presence of amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 451-454.
2. Gaucherand P, Guibaud S, Awada A, Rudigoz RC. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: Fetal fibronectin, alpha-fetoprotein, diamino-oxydase. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 118-121.
3. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shak KD, Thung SN et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325: 669-674.
4. Bernstein PS, Stern R, Lin N, Furgiele J, Armen A, Comerford-Freda M et al. B Human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 79: 870-873.
5. Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 261-264.
6. Cooper AL et al. Qualitative human chorionic gonadotropin testing of cervicovaginal washings for the detection of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 539-547.
7. Esim E et al. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of β -HGCh in vaginal washing fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107: 37-40.
8. Huber JF, Bischof P, Extreman P, Beguin F, Hermann WL. Are vaginal fluid concentrations of prolactin, alpha-fetoprotein and human placental lactogen useful for diagnosing ruptured membranes? *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90: 1183-1185.