



## Utilidad de la detección cualitativa de hCG en el lavado cervicovaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas

Sebastián Carranza Lira,\* Marissa Negrete López,\* Claudio Quinzaños Fresnedo,\* Alfredo Leañós Miranda\*\*

Nivel de evidencia: II-3

### RESUMEN

**Antecedentes:** la detección de gonadotropina coriónica humana (hCG) en el lavado cervicovaginal ha demostrado su utilidad para establecer el diagnóstico de rotura prematura de membranas; sin embargo, los métodos empleados para su determinación consumen mucho tiempo.

**Objetivo:** determinar la concentración cualitativa de hCG en el lavado cervicovaginal para establecer el diagnóstico de rotura prematura de membranas.

**Pacientes y método:** estudio prospectivo y observacional realizado en 149 mujeres embarazadas divididas en tres grupos: grupo I (n=50), pacientes sin rotura prematura de membranas, grupo II, con sospecha de rotura de membranas y grupo III, con rotura prematura de membranas confirmada. El diagnóstico se estableció mediante examen clínico y pruebas de nitrazina y cristalografía. En todas las pacientes se realizó lavado cervicovaginal y en el líquido obtenido se determinó la hCG con una prueba cualitativa rápida (sensibilidad 25 mUI/mL). Se calcularon la sensibilidad, especificidad y los valores pronósticos positivo y negativo del método.

**Resultados:** el promedio de edad gestacional fue de  $34.6 \pm 5.2$  semanas. En 8.7% de los casos se consideró "no concluyente" la prueba cualitativa de hCG, por lo que sólo se analizaron 136 muestras. La sensibilidad fue de 95.6%, la especificidad de 100%, el valor pronóstico positivo de 100% y el negativo de 97.8%.

**Conclusión:** la determinación cualitativa de hCG en el lavado cervicovaginal es útil para establecer el diagnóstico de rotura prematura de membranas.

**Palabras clave:** gonadotropina coriónica humana, prueba cualitativa, rotura prematura de membranas.

### ABSTRACT

**Background:** The detection of human chorionic gonadotropin (hCG) in cervicovaginal lavage has proved useful in establishing the diagnosis of premature rupture of membranes, but the methods used for determining time-consuming.

**Objective:** To qualitatively determine the concentration of hCG in cervicovaginal lavage to establish the diagnosis of premature rupture of membranes.

**Patients and methods:** prospective observational study conducted in 149 pregnant women divided into three groups: group I (n = 50), patients with premature rupture of membranes, group II, with suspected ruptured membranes and group III, with premature rupture of membranes confirmed. The diagnosis was established by clinical examination and testing nitrazina and crystallography. In all patients was conducted and cervicovaginal lavage fluid obtained hCG was determined with a rapid qualitative test (sensitivity 25 mIU / mL). We calculated the sensitivity, specificity and positive and negative predictive value of the method.

**Results:** The mean gestational age was  $34.6 \pm 5.2$  weeks. In 8.7% of the cases were considered "inconclusive" qualitative hCG test, so only 136 samples were analyzed. The sensitivity was 95.6%, specificity 100%, the positive predictive value of 100% and negative 97.8%.

**Conclusion:** The qualitative determination of hCG in cervicovaginal lavage is useful for establishing the diagnosis of premature rupture of membranes.

**Keywords:** human chorionic gonadotropin, qualitative test, premature rupture of membranes.

### RÉSUMÉ

**Introduction:** la détection de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) dans le lavage cervico-vaginal s'est montrée utile pour établir le diagnostic de rupture prématurée des membranes ; toutefois, les méthodes employées pour sa détermination prennent beaucoup de temps.

**Objectif:** faire la détermination de la concentration qualitative de hCG dans le lavage cervico-vaginal pour établir le diagnostic de rupture prématurée des membranes.

**Patients et méthodes:** étude prospective et observationnelle auprès de 149 femmes en état de grossesse classées en trois groupes: groupe I (n=50), patientes sans rupture prématurée des membranes, groupe II, avec soupçon de rupture des membranes et groupe III,

avec rupture prématurée des membranes confirmée. Le diagnostic a été établi au moyen d'un examen clinique et tests à la nitrazine et cristallographie. On a réalisé lavage cervico-vaginal dans toutes les patientes et dans le liquide obtenu on a déterminé la hCG avec un test qualitatif rapide (sensibilité 25 mUI/mL). On a fait le calcul de la sensibilité, la spécificité, la valeur pronostique positive et négative de la méthode.

**Résultats:** la moyenne d'âge gestationnel a été de  $34.6 \pm 5.2$  semaines. Dans 8.7% des cas on a considéré « non concluant » le test qualitatif de hCG, c'est pourquoi on a analysé 136 échantillons seulement. La sensibilité a été de 95.6%, la spécificité de 100%, al valeur pronostique positive de 100% et la négative de 97.8%.

**Conclusion:** la détermination qualitative de hCG dans le lavage cervico-vaginal est utile pour établir le diagnostic de rupture prématurée des membranes.

**Mots-clés:** gonadotrophine chorionique humaine, test qualitatif, rupture prématurée des membranes.

## RESUMO

**Introdução:** a detenção da gonadotropina coriônica humana (hCG) em lavado cérvico-vaginal tem mostrado ser útil para estabelecer o diagnóstico de quebra de membranas; entretanto, os métodos empregados para sua determinação consomem muito tempo.

**Objetivo:** determinar a concentração qualitativa de hCG em lavado cérvico-vaginal para estabelecer o diagnóstico de quebra de membranas.

**Pacientes e Método:** estudo prospectivo e observacional em 149 mulheres grávidas divididas em três grupos: grupo I (n=50), pacientes sem quebra prematura de membranas; grupo II: com suspeita de quebra de membranas e, grupo III: com quebra prematura de membranas confirmadas. o diagnóstico foi estabelecido mediante exame clínico e provas de nitrazina e cristalografia. Em todas as pacientes foram realizados lavado cérvico-vaginal e no líquido obtido foi determinado a hCG com uma prova qualitativa rápida (sensibilidade 25 mUI/mL9. Foi calculado a sensibilidade, especificidade, o valor prognóstico positivo e negativo do método.

**Resultados:** o promédio de idade gestacional foi de  $34,6 \pm 5,2$  semanas. Em 8,7% dos casos foi considerado "não concluído" a prova qualitativa de hCG, pelo qual somente foram analisados 136 amostras. A sensibilidade foi de 95,6%, a especificidade foi de 100%, o valor prognóstico positivo de 100% e o negativo de 97,8%.

**Conclusão:** a determinação qualitativa de hCG em lavado cérvico-vaginal é útil para estabelecer o diagnóstico da quebra prematura de membranas.

**Palavras-Chave:** gonadotropina coriônica humana, prova qualitativa, quebra prematura de membranas.

Las membranas fetales y el líquido amniótico tienen una función importante en la protección, crecimiento y desarrollo del feto. La rotura prematura de membranas es la pérdida de continuidad de las membranas corioamnióticas antes del inicio del trabajo de parto. Su incidencia varía de 5 a 10% y se considera que 70% de los embarazos a término pasan por esta complicación. En hospitales de concentración se ha estimado que 50% de los casos de rotura prematura de membranas ocurre en mujeres con embarazos pretérmino.<sup>1</sup>

Entre los factores asociados con rotura prematura de membranas se encuentran las infecciones vaginales, el polihidramnios, la incompetencia/insuficiencia ístmico-cervical, el tabaquismo, el embarazo múltiple, el antecedente de rotura prematura, entre otros.<sup>2</sup>

La infección es una de las complicaciones más temidas y suele aparecer por retrasar el diagnóstico de rotura prematura de membranas; por tanto, debe establecerse de manera temprana para prevenirla.<sup>1</sup>

En toda paciente embarazada, sin trabajo de parto y que refiera salida de líquido transvaginal; realizar el diagnóstico diferencial entre la salida de orina, el flujo y la rotura prematura de membranas. En tales casos se efectuará una exploración física minuciosa, incluida la especuloscopia, para la visualización directa del cuello uterino en busca de salida de líquido, ya sea espontánea o posterior a la maniobra de Valsalva, o bien, líquido en el fondo del saco posterior de la vagina. La prueba diagnóstica convencional con papel de nitrazina, para determinar el pH de las secreciones vaginales, contribuye a establecer el diagnóstico de rotura prematura de membranas. Cuando se encuentra entre 6.5 a 7.3 (pH mayor que el vaginal), indica la coexistencia de líquido amniótico en la vagina, el cual es alcalino.<sup>3</sup> Otra de las pruebas incluye a la cristalografía;<sup>4,5</sup>

\* Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS.

\*\* Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva Instituto Mexicano del Seguro Social. México DF

Correspondencia: Dr. Sebastián Carranza Lira. Puente de piedra 150-422, colonia Toriello Guerra, CP 14050. Correo electrónico: scarranzal@mexis.com

Recibido:noviembre, 2008. Aceptado: diciembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Carranza LS, Negrete LM, Quizaños FC, Leañes MA. Utilidad de la detección cualitativa de hCG en el lavado cervicovaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas. Ginecol Obstet Mex 2009;77(3):142-6.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

sin embargo, puede resultar alterada cuando hay contaminación abundante con sangre.<sup>6</sup>

Otro método complementario, más no definitivo, para establecer el diagnóstico es la detección de oligohidramnios por ultrasonido, pero es poco útil cuando la pérdida de líquido amniótico es mínima.<sup>1</sup>

La falta de un patrón de referencia no invasor para el diagnóstico de rotura prematura de membranas ha llevado a la investigación de diversos marcadores bioquímicos en el líquido amniótico, como la gonadotropina coriónica humana (hCG), la fracción beta de gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG), la prolactina, la  $\alpha$ -fetoproteína, el factor de crecimiento semejante a la insulina, la fibronectina fetal, entre otros, debido a su alta concentración.<sup>7</sup>

La hCG se ha propuesto como marcador bioquímico para el diagnóstico de rotura prematura de membranas. Su concentración en suero se incrementa conforme avanza el embarazo, alcanza su máximo entre la semana ocho a diez de la gestación y disminuye hasta alcanzar una cifra que se mantiene constante entre la semana 18 y el tercer trimestre del embarazo.<sup>8</sup>

Un estudio que determinó la concentración de hCG en el lavado cervicovaginal de mujeres sin rotura prematura de membranas, encontró 37.9, 9.5 y 6.3 mUI/mL entre el primero, segundo y tercer trimestres, respectivamente; en contraste, las mujeres con rotura prematura de membranas tuvieron una concentración de 420.6 mUI/mL.<sup>9</sup> Además, este estudio utilizó un punto de corte de 50 mUI/mL en el segundo trimestre y reportó sensibilidad de 100%, especificidad del 91.8%, valor pronóstico positivo y negativo de 82.8 y 100%, respectivamente. Con el mismo punto de corte se obtuvo, en el tercer trimestre, una sensibilidad de 100%, especificidad de 96.5%, valor pronóstico positivo de 88.9% y negativo de 100%.<sup>9</sup>

Otro grupo propuso la concentración de 100 mUI/mL, como punto de corte, con la finalidad de disminuir la tasa de falsos positivos.<sup>10</sup>

Otros autores determinaron la concentración de  $\beta$ -hCG y utilizaron puntos de corte de 39.8 y 65 mUI/mL, con ello reportaron una sensibilidad de 95.5 y 68%, especificidad de 94.7 y 95%, valor pronóstico positivo de 91.3 y 82% y negativo de 97.3 y 90%, respectivamente.<sup>11,12</sup>

Aunque no existe un patrón de referencia para establecer el diagnóstico de rotura prematura de membranas, diversas pruebas ayudan al clínico a esta-

blecerlo certeramente y obtener resultados materno y fetal favorables.

La determinación de hCG en el lavado cervicovaginal ha demostrado ser útil en el diagnóstico de rotura prematura de membranas; sin embargo, los métodos analizados para su cuantificación (IRMA, RIA, ELISA, entre otros) consumen mucho tiempo y no se realizan al momento de obtener la muestra, lo que retrasa el diagnóstico. Por ende, debe implantarse la evaluación de una prueba rápida y fácil de aplicar, ya que el diagnóstico oportuno de rotura prematura de membranas evitaría las citadas complicaciones.

El objetivo de este estudio es determinar la concentración de cualitativa de hCG en lavado cervicovaginal para establecer el diagnóstico de rotura prematura de membranas.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se seleccionaron 149 mujeres embarazadas, de las que se obtuvieron los datos de edad, índice de masa corporal (IMC) y edad gestacional. Las pacientes se dividieron en tres grupos de la siguiente manera: grupo I o control (n=50), mujeres que acudieron a consulta prenatal sin referir salida de líquido transvaginal; grupo II (n=50) mujeres que acudieron a consulta médica por referir probable salida de líquido trasvaginal y grupo III (n=49) mujeres con rotura prematura de membranas confirmada.

El diagnóstico de rotura prematura de membranas se estableció cuando la paciente presentó, al menos, uno de los siguientes criterios: 1) líquido amniótico en la exploración vaginal, 2) prueba de nitrazina positiva o 3) cristalografía positiva.

Si no se observaba sangre en la vagina, se les realizaba irrigación cervical con 5 mL de solución salina, que luego se recuperaba del lavado del fondo del saco posterior. El líquido se obtuvo con una pipeta y se aplicaron tres gotas al cartucho que contenía la tira reactiva para la detección cualitativa de hCG (Enojen-Embarazo, Lab Interbiol SA de CV, Estado de México); este procedimiento se efectuó en los tres grupos. La sensibilidad de la prueba es de 25 mUI/mL. Según las instrucciones del fabricante: se consideró positiva cuando aparecieron dos líneas, negativa cuando apareció una línea, y no concluyente cuando no aparecieron líneas.

### Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva. La comparación entre grupos se efectuó con las pruebas de ANOVA y t de Student. Se consideró estadísticamente significativo el valor bimarginal de  $p < 0.05$ . Según los resultados de la prueba cualitativa de hCG, se calculó la sensibilidad, especificidad, valor pronóstico positivo y negativo.

Este estudio se aprobó por el Comité Local de Investigación del hospital y las pacientes dieron su consentimiento para participar en el mismo.

### RESULTADOS

En 13 (8.7%) pacientes se consideró no concluyente la prueba cualitativa de hCG (una del grupo I, seis del grupo II y seis del grupo III).

La edad, número de embarazos e índice de masa corporal no mostraron diferencias estadísticamente significativas. La edad gestacional fue significativamente mayor en el grupo III, en comparación con el I y II ( $p < 0.001$  y  $p < 0.02$ , respectivamente; cuadro 1).

En todas las mujeres del grupo I se descartó la rotura prematura de membranas. En el grupo II, 42 de 44 resultaron sin rotura de membranas, pero en el resto se confirmó el diagnóstico. En las 43 pacientes del grupo III se confirmó, también, dicho diagnóstico (cuadro 2).

En 43/45 pacientes con rotura prematura de membranas la prueba de hCG fue positiva; en contraste, 91 de 91 sin esta complicación resultaron con prueba negativa. Estos resultados tuvieron sensibilidad de 96.5% (IC 95%, 89.5 a 100%), especificidad de 100%, valor pronóstico positivo de 100% y negativo de 97.8% (IC 95%, 94.9-100%).

### DISCUSIÓN

En la mayoría de las pacientes con rotura prematura de membranas el diagnóstico se establece mediante la exploración física y pruebas convencionales de nitrazina y cristalografía.<sup>3-6</sup> En algunas ocasiones, esta complicación representa un reto diagnóstico para el clínico, pues retrasarlo pone en riesgo a la madre y al feto.<sup>1</sup> Sin embargo, el

**Cuadro 1.** Datos generales en tres grupos de pacientes

Variable	Grupo I control (n=49)	Grupo II posible rotura de membranas (n=44)	Grupo III rotura de membranas (n=43)
Edad (años)	27.9 ± 5.8	27.2 ± 5.2	27.1 ± 5.2
IMC	28.6 ± 3.4	29.8 ± 4.5	29.6 ± 3.2
Embarazos	2.1 ± 1.2	2.0 ± 1.0	1.9 ± 0.9
Partos	0.5 ± 0.9	0.6 ± 0.8	0.6 ± 0.7
Abortos	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.4
Cesáreas	0.3 ± 0.6	0.3 ± 0.4	0.1 ± 0.3
Edad gestacional (semanas)	32.4 ± 5.6 * ¥	34.5 ± 5.0 * j	36.9 ± 3.9 j ¥

\*  $p < 0.06$ ; j  $p < 0.02$ ; ¥  $p < 0.001$

**Cuadro 2.** Datos generales en el grupo con y sin rotura de membranas

Variable	Sin rotura prematura de membranas (n = 91)	Con rotura prematura de membranas (n = 45)
Edad (años)	28.0 ± 5.3 ¥	26.1 ± 5.3 ¥
IMC	29.3 ± 4.0	29.4 ± 3.2
Embarazos	2.1 ± 1.1 *	1.7 ± 0.9 *
Partos	0.6 ± 0.9	0.5 ± 0.7
Abortos	0.3 ± 0.5 *	0.1 ± 0.3 *
Cesáreas	0.3 ± 0.5 *	0.1 ± 0.3 *
Edad gestacional (semanas)	33.0 ± 5.2 j	37.7 ± 3.6 j

\*  $p < 0.06$ ; j  $p < 0.02$ ; ¥  $p < 0.001$

sobrediagnóstico de rotura prematura de membranas puede llevar a hospitalizaciones, gastos innecesarios y nacimientos pretérmino; por tanto, se han evaluado diversas pruebas para obtener el diagnóstico certero de dicha alteración. La prueba diagnóstica ideal debe tener una tasa baja de falsos positivos y negativos, debe ser fácil de realizar y obtener resultados inmediatamente.

La detección de hCG en el lavado cervicovaginal ha resultado útil para establecer el diagnóstico de rotura prematura de membranas;<sup>7-10</sup> sin embargo, se ha visto limitada por su elevado costo y excesivo tiempo para realizarla. Un estudio que determinó la concentración de hCG vaginal demostró exactitud de 77.3, 94.1 y 97.2% para el primero, segundo y tercer trimestres, respectivamente.<sup>9</sup> El trabajo realizado en el hospital demostró que la prueba cualitativa para la detección de hCG (límite de sensibilidad, 25 mUI/mL) tuvo sensibilidad de 95.6 y especificidad de 100%, con una exactitud de 98%. Hasta el momento se ha publicado sólo un trabajo en el que se determinó la concentración cualitativa de hCG con sensibilidad de 25 mUI/mL, pero el número de pacientes fue menor (24 con rotura prematura de membranas y 28 sin ésta), con lo que reportó sensibilidad de 79.2 y especificidad de 96.4%,<sup>13</sup> resultados similares a los obtenidos en este estudio.

La prueba cualitativa fue una limitante del estudio, pues en 8.7% de las pacientes se consideró "no concluyente", debido a la elevada viscosidad del líquido, lo que impidió su migración por capilaridad hacia la zona de reacción. Este estudio no incluyó a las mujeres con sangrado transvaginal, porque la sangre materna tiene concentraciones elevadas de hCG que pueden llevar a resultados falsos positivos.<sup>12</sup>

La determinación cualitativa de hCG en el lavado cervicovaginal ayuda a confirmar el diagnóstico, junto con otras pruebas convencionales, de rotura prematura de membranas, lo que brinda mejores atenciones materna y fetal.

## REFERENCIAS

1. Gibbs RS. Premature rupture of membranes. In: Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Harvey AF, editors. *Danforth's obstetrics and gynecology*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007;pp:191-201.
2. French JI, McGregor JA. The pathobiology of premature rupture of membranes. *Semin Perinatol* 1996;20:344-68.
3. Mills AM, Garrioch DB. Use of nitrazine yellow swab test in the diagnosis of ruptured membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:138-40.
4. Davidson KM. Detection of premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:715-22.
5. Bennett SL, Cullen JBH, Sherer DM, Woods JR. The ferning and nitrazine tests of amniotic fluid between 12 and 41 weeks gestation. *Am J Perinatol* 1993;10:101-4.
6. Reece EA, Chervenak FA, Moya FR, Hobbins JC. Amniotic fluid arborization: Effect of blood, meconium, and pH alterations. *Obstet Gynecol* 1984;64(2):248-50.
7. Li HY, Chang TS. Vaginal fluid creatinine, human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein levels for detecting premature rupture of membranes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2000;63:686-90.
8. Kletzky OA, Rossman F, Bertolli SI, Platt LD, Mishell DR. Dynamics of human chorionic gonadotropin, prolactin and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;151:878-84.
9. Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997;89:261-264.
10. Mangano B, Diani F, Faccini G, Zatti N, Zardini E. Proposta di un nuovo test per la diagnosi di PROM basato sul dosaggio della hCG nel liquido di lavaggio del fornice vaginale posteriore. *Minerva Ginecol* 2000;52:185-8.
11. Kim YH, Park YW, Kwon HS, Kwon JY, Kim BJ. Vaginal fluid beta-human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005 84:802-5.
12. Esim E, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizglu B. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of beta-HCG vaginal washing fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:37-40.
13. Cooper AL, Vermillion ST, Soper DE. Qualitative human chorionicgonadotropin testing of cervicovaginal washings for the detection of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:593-7.