

Trabajos Originales

Gonadotropina coriónica en flujo vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas

Angélica Urdaneta-García¹, Eduardo Reyna-Villasmil¹, Jorly Mejía-Montilla¹, Duly Torres-Cepeda¹, Joel Santos-Bolívar¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Ismael Suárez-Torres¹, Anny Cuevas-González.¹

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Beloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Establecer la eficacia diagnóstica de la determinación de gonadotropina coriónica en flujo vaginal para el diagnóstico de la rotura prematura de membranas. **Método:** Investigación de tipo prospectiva en muestra de 270 embarazadas que asistieron al Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Los grupos consistieron en pacientes con rotura prematura de membranas (grupo A; n = 135) y embarazadas con membranas integra (grupo B; n = 135), consideradas como controles. Se evaluaron las características generales, valores de gonadotropina coriónica en flujo vaginal y efectividad diagnóstica. **Resultados:** La edad gestacional al momento de la determinación de las concentraciones de gonadotropina coriónica en flujo vaginal fue de $32,9 \pm 1,6$ semanas para el grupo A y $33,1 \pm 1,9$ semanas para el grupo B ($p = ns$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna y la frecuencia de paridad entre ambos grupos de tratamiento ($p = ns$). Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones significativamente más altas de gonadotropina coriónica en flujo vaginal ($697,4 \pm 382,4$ mUI/mL) comparado con las embarazadas del grupo B ($91,4 \pm 47,1$ mUI/mL; $p < 0,0001$). Un valor de corte de 100 mUI/mL presentó un valor por debajo de la curva de 0,96 con una sensibilidad del 97,0%, especificidad del 51,1%, valor predictivo positivo del 66,5% y valor predictivo negativo del 94,5%. **Conclusión:** La determinación de las concentraciones de gonadotropina coriónica en el flujo vaginal es una técnica diagnóstica útil para la rotura prematura de membranas.

PALABRAS CLAVE: *Gonadotropina coriónica, rotura prematura de membranas, líquido amniótico*

SUMMARY

Objective: To establish the diagnostical efficacy of chorionic gonadotropin in vaginal fluid determination for diagnosis of premature rupture of membranes. **Method:** A prospective research type was done with a sample of 270 pregnant women who assisted to obstetrics emergency at Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Groups consisted in patients with premature rupture of membranes (group A; n = 135) and pregnant women with intact membranes (group B; n = 135), considered as controls. General characteristics, values of chorionic gonadotropin in vaginal fluid and diagnostic efficacy were evaluated. **Results:** Gestational age at the moment of determination chorionic gonadotropin in vaginal fluid was 32.9 ± 1.6 weeks in group A and 33.1 ± 1.9 weeks in group B ($p = ns$). There were no significant differences in maternal age and frequency of parity between groups ($p = ns$). Patients in group A showed significant higher concentrations of chorionic gonadotropin in vaginal fluid (697.4 ± 382.4 mUI/mL) compared with pregnant women in group B (91.4 ± 47.1 mUI/mL; $p < 0.0001$). A cut-off point of 100 mUI/mL showed a under the curve value of 0.96 with a sensitivity of 97.0%, specificity of 51.1%, positive predictive value of 66.5% and

negative predictive value of 94.5%. *Conclusions:* Determination of chorionic gonadotropin concentrations in vaginal fluid is a useful diagnosis tool for premature rupture of membranes.

KEY WORDS: *Chorionic gonadotropin, premature rupture of membranes, amniotic fluid*

INTRODUCCIÓN

La rotura prematura de membranas (RPM) se presenta en 5-15% de todos los partos a término y en 20-40% de los partos pretérminos. La complicación más común es la infección. Aunque los embarazos a término con RPM tienen riesgo de infección, la principal amenaza ocurre en los embarazos pretérminos. El riesgo de infección se incrementa en forma concomitante con un periodo de latencia prolongado (1).

La RPM es fácil de diagnosticar cuando se demuestra la salida de líquido amniótico a través del cuello pero es más difícil cuando existe la duda sobre si esta ha ocurrido. El fallo al identificar a estas pacientes puede llevar al fallo de la implementación de conductas obstétricas, mientras que el falso diagnóstico puede llevar a intervenciones inapropiadas como hospitalización e interrupción del embarazo.

El diagnóstico generalmente depende de una combinación de factores, incluyendo antecedentes de la paciente, examen físico, identificación del índice de líquido amniótico y la prueba de nitrazina (2,3). Sin embargo, en los casos donde no existe RPM, los métodos tradicionales se han asociado con tasas de falsos positivos y falsos negativos de 17,4% y 9,4%, respectivamente (4). Los resultados falsos positivos de la prueba de nitrazina se han asociado con cervicitis, vaginitis, contaminación vaginal por semen, orina alcalina y sangre.

La ausencia de una prueba no invasiva "ideal" para el diagnóstico de RPM ha llevado a la búsqueda de marcadores bioquímicos alternativos. Se han evaluado las concentraciones vaginales de diaminoxidasa, prolactina, alfafetoproteína (AFP), fibronectina fetal y proteína 1 fijadora del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-1) (5-11). Sin embargo, la prolactina y la AFP no son marcadores útiles en la RPM debido a que sus concentraciones se sobreponen entre las embarazadas con y sin RPM (6-9). Más aún, la liberación crónica de fibronectina previo al parto en embarazadas con membranas intactas puede llevar a resultados falso positivos (9,10). La IGFBP-1 tiene una sensibilidad de 74,4% y un valor predictivo negativo de 55,6% (11).

La gonadotropina coriónica (HCG) es una glicoproteína producida exclusivamente por el sincitiotrofoblasto en la placenta (12). Con la progresión del embarazo, las concentraciones promedio se

incrementa en la circulación materna hasta aproximadamente 54.000 mUI/mL a las 8-12 semanas de gestación. Posteriormente declina alcanzando una meseta aproximadamente a las 20 semanas. Estas concentraciones se mantienen alrededor de 12.000 mUI/mL durante el tercer trimestre. Está presente en el líquido amniótico al igual que en la sangre y en la orina materna en concentraciones que varían de 2.000 a 70.000 mUI/mL (12). También es secretada por las células vaginales y está presente en pequeñas concentraciones en el fluido vaginal.

La determinación de HCG en flujo vaginal es una prueba fácil, económica, rápida y no invasiva, que se puede realizar en pacientes hospitalizadas y ambulatorias. Estudios previos han reportado diferentes valores diagnósticos (13-15). El objetivo de la investigación fue establecer la eficacia diagnóstica de la determinación de las concentraciones de gonadotropina coriónica humana en flujo vaginal para el diagnóstico de la rotura prematura de membrana.

PACIENTES Y MÉTODOS

Investigación de tipo prospectivo realizado en el Hospital Central "Dr. Urquinaona" entre enero del 2010 y diciembre del 2012. La muestra fue probabilística intencional de pacientes en las que se recolectó la secreción vaginal después de obtener la aprobación del Comité de Ética del hospital y el consentimiento por escrito de las mujeres con embarazos de 20 a 36 semanas. La edad gestacional fue establecida por la fecha de última regla y confirmada por la evaluación ecográfica antes de las 14 semanas. Todas las mujeres seleccionadas presentaban embarazos simples.

Se excluyó a las embarazadas con menos de 20 semanas de embarazo, restricción del crecimiento intrauterino del feto, polihidramnios, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, anomalías fetales, muerte fetal intrauterina o embarazo postérmino, enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión arterial crónica o gestacional), diagnóstico de parto pretérmino, presencia de infección intrauterina (por ejemplo, corioamnionitis) o materna activa, presencia de sangrado o infección vaginal, relaciones sexuales en las 48 horas previas a la realización de la evaluación, neoplasias, enfermedades inmunológicas u obesidad. Así mismo, fueron excluidas las embarazadas con

sangrado y flujo vaginal patológico y aquellas que se negaron a participar en el estudio.

Las pacientes fueron divididas en 2 grupos: grupo A o de estudio, pacientes con RPM confirmada por acumulo de líquido amniótico, prueba de helechito y papel de nitrazina positiva y grupo B o controles, pacientes sin RPM que fueron seleccionadas por tener la misma edad gestacional, evaluadas en el Servicio de Obstetricia y que asistieron a la consulta prenatal, sin enfermedad ni complicaciones. Una vez seleccionadas las pacientes para el estudio, se llenó una ficha de recolección de datos que incluyó: identificación de la paciente, antecedentes personales y gineco-obstétricos, control prenatal, edad de gestación (por fecha de última regla o ecografía del primer trimestre) y concentraciones de HCG en flujo vaginal. Todos los procedimientos y las evaluaciones ecográficas fueron realizados por un único investigador para eliminar las diferencias interobservador.

Para la obtención de la muestra de flujo vaginal, después de confirmar la ausencia de sangre, esta fue limpiada con una gasa estéril y se colocó un espéculo estéril en vagina. Se procedió a irrigar el fondo de saco vaginal posterior con 3 ml de solución fisiológica estéril usando una jeringa de 10 ml; inmediatamente, con la misma jeringa, se aspiró todo el líquido, el cual se depositó en un tubo de ensayo estéril tapado. Se centrifugó la muestra de inmediato a 1.750 G por 5 min y fue almacenada a -20°C hasta que se determinó las concentraciones de HCG en forma cuantitativa. Las concentraciones se determinaron por inmunoensayo por electroquimioluminiscencia (Ortho-Clinical-DiagnosticsInc, EEUU.), con una sensibilidad analítica de 0,5 mUI/mL y un coeficiente de variación inter e intraensayo menor de 10%. Se analizaron todas las muestras de flujo vaginal en un mismo laboratorio usando la misma técnica.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio \pm desviación estándar. La prueba de la

U de Mann-Whitney fue utilizada para comparar las variables continuas. La precisión de las concentraciones de HCG para el diagnóstico de RPM se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se seleccionó a un total de 270 embarazadas de las cuales el grupo A correspondió a las pacientes con RPM o casos ($n = 135$) y el grupo B las embarazadas sin RPM que fueron seleccionadas como controles ($n = 135$). La edad gestacional al momento de la determinación de las concentraciones de HCG en flujo vaginal fue de $32,9 \pm 1,6$ semanas para el grupo A y $33,1 \pm 1,9$ semanas para el grupo B ($p > 0,05$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna ni en la frecuencia de paridad entre ambos grupos de tratamiento ($p > 0,05$).

En la Figura 1 se muestran las concentraciones de HCG en flujo vaginal en las pacientes de ambos grupos. Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones significativamente más altas de HCG ($697,4 \pm 382,4$ mUI/mL) comparadas con las embarazadas del grupo B ($91,4 \pm 47,1$ mUI/mL; $p < 0,0001$).

En la Figura 2 se muestra la curva operador receptor para la precisión diagnóstica de las concentraciones de HCG en el flujo vaginal para el diagnóstico de RPM. Un valor de corte de 100 mUI/mL presentó un valor por debajo de la curva de 0,96 con una sensibilidad del 97,0% (IC 95%; 92,5-99,1%), especificidad del 51,1% (IC 95%; 42,3-59,8%), valor predictivo positivo del 66,5% (IC 95%; 59,4-73,0%) y valor predictivo negativo del 94,5% (IC 95%; 86,5-98,4%).

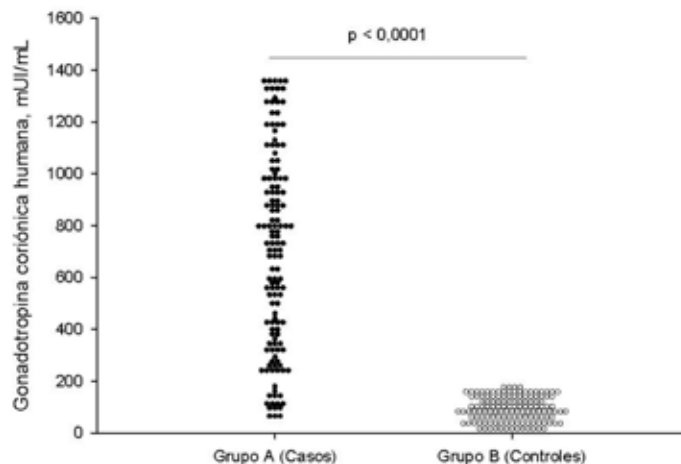


Figura 1. Concentración de gonadotropina coriónica en pacientes con y sin rotura prematura de membranas.

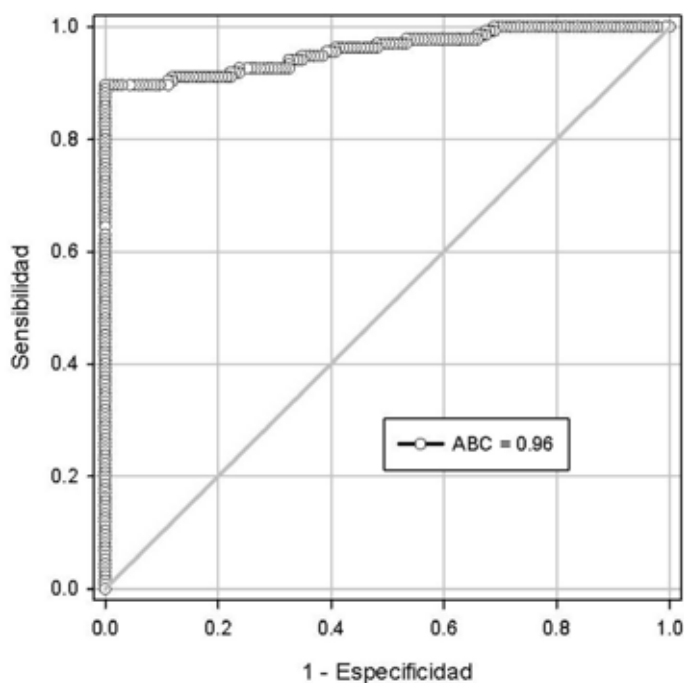


Figura 2. Curva operador receptor para las concentraciones de gonadotropina coriónica en flujo vaginal en el diagnóstico de rotura prematura de membranas.

DISCUSIÓN

La RPM está asociada con morbilidad infecciosa materno-fetal e inminente parto pretérmino o a término. Por estas razones el diagnóstico correcto es muy importante. Los antecedentes de la paciente, el interrogatorio y el examen físico generalmente son suficientes para el diagnóstico del 90% de los casos en los que se sospecha RPM. En la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza por el método tradicional: presencia de líquido amniótico en el fondo de saco, arborización del líquido amniótico y prueba de nitrazina (1)

Una técnica diagnóstica ideal debería ser aceptada tanto por las pacientes como por los médicos y debe ser apropiada, precisa y rápida. El uso de marcadores bioquímicos (AFP, diamino-oxidasa, prolactina o fibronectina fetal en el fluido vaginal) parecen ser métodos alternativos razonables para el diagnóstico de RPM (8,11). Estos marcadores tienen ventajas y desventajas. Sin embargo, no han alcanzado la popularidad debido a la complejidad y costo para su determinación. Uno de los marcadores bioquímicos para el diagnóstico preciso es la HCG, ya que no requiere elementos diferentes

a las pruebas habituales para el diagnóstico del embarazo, es de bajo costo y los resultados son rápidos.

La HCG está presente en el líquido amniótico, sangre materna y orina en valores de 2.000 a 70.000 mUI/mL. También es secretada por las glándulas cervicales, por lo tanto debe estar presente en ciertas cantidades en el fluido vaginal (menos de 10 mUI/mL después de las 20 semanas) (13,14). Después de la RPM, la gonadotropina coriónica puede ser detectada en altas concentraciones en los fluidos cervicovaginales (14).

Los resultados de la presente investigación demostraron que un valor de corte para HCG de 100 mUI/mL para el diagnóstico de RPM tiene sensibilidad de 97,0%, especificidad de 51,1%, valor predictivo positivo de 66,5% y valor predictivo negativo de 94,4%. Anai y cols (14), demostraron una diferencia significativa en las concentraciones de HCG en el diagnóstico de RPM en el segundo y tercer trimestre, proponiendo un valor de corte de 50 mUI/mL. Mangano y cols (16), propusieron un valor de corte de 100 mUI/mL en el fluido vaginal para la confirmación clínica de la RPM. Esim y cols (17), examinaron 141 pacientes y encontraron que

el valor de corte óptimo era de 65 mUI/mL con un valor de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 68%, 95%, 82% y 90%, respectivamente. En otra investigación realizada por Ni y cols (18), la sensibilidad y especificidad de la HCG fue de 97,7% y 100%, respectivamente. Kim y cols (13), estimaron un valor de corte de 39,8 mUI/mL de la HCG en RPM en 120 pacientes; la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo fue de 95,5%, 94,7%, 91,3% y 97,3%, respectivamente. Bahasadri y cols (19), encontraron un valor de corte de 79,5 mUI/mL con una sensibilidad de 85% y una especificidad de 84%. Temel y cols (20), encontraron un valor de corte de 100 mUI/mL y los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo fueron de 71,2%, 100%, 100% y 61,5%, respectivamente.

En Latinoamérica también se han hecho esfuerzos por establecer la utilidad de la HCG en el diagnóstico de RPM. Bufalino-Fianchino y cols (21), evaluaron 120 pacientes y demostraron que concentraciones en fluidos vaginales superiores a 17,1 mUI/mL se relacionaron con RPM y presentaban valores de sensibilidad de 98,3%, especificidad de 93,3%, valor de predicción positivo 93,6% y valor de predicción negativo 98,5%. Méndez-González y cols (22), refirieron un valor para HCG cualitativa por debajo del área de la curva de 0,939, con sensibilidad de 87%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100%, valor predictivo negativo de 65%, sin falsos positivos y falsos negativos de 12,3%. Ramírez-Martínez y cols (23), evaluaron 175 pacientes y encontraron que los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 93,4%, 73,8%, 79,4% y 91,1%, respectivamente.

Como se puede observar, se han reportado diferentes valores de corte, sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos para la HCG en fluido vaginal para el diagnóstico preciso de RPM. La presencia de estas diferencias se debe probablemente a diferentes razones: diferencias en el número de pacientes seleccionadas o la selección de pacientes con sangrado genital incluidas en algunos reportes. Como es conocido, los valores de corte varían en forma significativa en relación con el número de la muestra. También, los valores de HCG se modifican dependiendo del método de determinación al igual que en el momento que se produce la RPM (segundo o tercer trimestre) (13).

La determinación de HCG en flujo vaginal ofrece varias ventajas. La prueba puede ser realizada con la paciente en cama sin ningún tipo de instrumento especial y con pruebas de determinación co-

mercial, suministrando una tasa de detección confiable y un costo razonable. El uso de esta prueba clínica puede reducir la frecuencia de tratamientos innecesarios cuando existen resultados conflictivos basados en otras pruebas diagnósticas. Pero se debe tener cuidado ya que la presencia de pequeñas cantidades de sangre en la muestra de fluido vaginal (debido a las altas concentraciones de gonadotropina coriónica en sangre) puede alterar los resultados de la prueba (17). También se debe considerar la presencia de infecciones y semen (24).

CONCLUSIÓN

La determinación de las concentraciones de gonadotropina coriónica humana en el flujo vaginal es una técnica diagnóstica útil y de bajo costo para el diagnóstico de la rotura prematura de membranas.

REFERENCIAS

1. Naylor CS, Gregory K, Hobel C. Premature rupture of the membranes: an evidence-based approach to clinical care. *Am J Perinatol* 2001;18:397-413.
2. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:411-28.
3. Dickinson F, Soltani H. Nitrazine yellow and pre-labour rupture of membranes. *Pract Midwife* 2008;11:48-52.
4. Bornstein J, Ohel G, Sorokin Y, ReapeKZ, Shnaider O, Kessary-Shoham H, *et al.* Effectiveness of a novel home-based testing device for the detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2009;26:45-50.
5. Broe D, Van Dongen J, Cowley D, Vacca A, Voreteliac V, Maquire D, *et al.* Detection of premature rupture of membranes by measuring diamine oxidase in vaginal fluid: false-negative results caused by obstetric anti-septic creams. *Clin Chem* 1992;38:784.
6. Phocas I, Sarandakou A, Kontoravdis A, Chryssicopoulos A, Zourlas PA. Vaginal fluid prolactin: a reliable marker for the diagnosis of prematurely ruptured membranes. Comparison with vaginal fluid alpha-feto-protein and placental lactogen. *Eur J ObstetGynecol Reprod Biol* 1989;31:133-41.
7. 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. *Gynecol Obstet Invest* 2007;63:195-9.
8. Gaucherand P, Guibaud S, Rudigoz RC, Wong A. Diagnosis of premature rupture of the membranes by the identification of alpha-feto-protein in vaginal secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:456-9.
9. Nageotte MP, Casal D, Senyei AE. Fetal fibronectin in patients at increased risk for premature birth. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:20-5.
10. Abdelazim IA. Fetal fibronectin (Quick Check fFN-test®) for detection of premature rupture of fetal

- membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:205-10
11. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi L, Ozkinay E. The value of the insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:159-63.
 12. 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* 1985;151:878-84.
 13. 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.
 14. Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997;89:261-4.
 15. 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 (Taipei)* 2000;63:686-90
 16. Mangano B, Diani F, Faccini G, Zatti N, Zardini E. Proposal of a new test for the diagnosis of PROM based on the determination of hCG in the washing fluid of the posterior vaginal fornix. *Minerva Ginecol* 2000;52:185-8.
 17. Esim E, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizglu B. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of beta-HCG in vaginal washing fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;107:37-40.
 18. Ni CY, JiaWX, Yi WM, FengLH, Yu LZ. Practicability of using vaginal fluid markers in detecting premature rupture of membranes. *Ann Clin Biochem* 2003;40:542-5.
 19. Bahasadri S, Kashanian M, Khalili S. Evaluation of vaginal fluid β -human chorionic gonadotropin for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:777-82.
 20. Temel O, Çöğendez E, Selçuk S, ReşitAsoğlu N, Kaya E. β -human chorionic gonadotropin assay in vaginal washing fluid for the accurate diagnosis of premature rupture of membranes during late pregnancy. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2013;14:201-4.
 21. Bufalino-Fianchino G, Aponte-Cubillán A, Carrillo-García H, Bello F, Fabrega-Trueba R, Adrián-Pineda C. β -hCG en fluidos vaginales como marcador de rotura prematura de membranas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2003;63:181-6
 22. Méndez-González J, Aguirre-Ramos G, Álvarez-Valero R, Velázquez-Magaña M, Rojas-Poceros G. Hormona gonadotropina coriónica humana vaginal versus cristalografía y papel de nitrazina para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas. *AnMed (Mex)* 2007;52:22-6.
 23. Ramírez-Martínez JJ, Soria-López JA, Ambriz-López R, Iglesias-Benavides JL. Comparación entre dos pruebas diagnósticas de rotura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80:195-200.
 24. Cooper AL, Vermillion ST, Soper DE. Qualitative human chorionic gonadotropin testing of cervico vaginal washings for the detection of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:593-6.
-