



UNIVERSIDAD VERACRUZANA
SERVICIOS DE SALUD DE
VERACRUZ
HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD
VERACRUZ



**DETERMINACIÓN DE CREATININA EN PRODUCTO DE LAVADO DE LIQUIDO
VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE LA RUPTURA PREMATURA DE
MEMBRANAS**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de especialista en:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Presenta

Dra. Nora Yazin Velasco Velasco

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Fernando Glauco Díaz Blanco

ASESOR METODOLÓGICO

Dra. Verónica Montes Martínez



VERACRUZ, VER. FEBRERO 2016

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por bendecirme y permitirme llegar a este gran logro en mi vida profesional, por darme a los padres más maravillosos de este mundo, que con su esfuerzo y sacrificio hicieron de mí una persona de bien.

A mi padre Miguel, por enseñarme a nunca rendirme ante los problemas, por estar junto a mi desde el inicio de esta travesía, por darme consuelo y palabras de aliento con tus platicas, gracias por estar conmigo en todo momento y se que todavía sigues aquí, TE AMO.

A mi madre Rosa, por enseñarme que el amor es la fuerza mas grande que existe hacia un hijo, por estar juntas en este camino, por ese amor incondicional que tienes hacia Sebastián, por comprender mi cansancio y desveladas, por que por mas cansada que estabas siempre me apoyaste, TE AMO.

A mi esposo, Juan José por tu apoyo incondicional y comprensión, por estar a mi lado inclusive en los momentos y situaciones mas difíciles ayudándome. No fue sencillo culminar con éxito este logro, sin embargo siempre estuviste motivándome y dándome esperanzas, por cuidar de nuestro hijo en los momentos que estuve lejos TE AMO.

A mi hijo Sebastián por ser una pequeña gran persona que no entendías mi ausencia pero cada día que pasaba tú me dabas las fuerzas para ser mejor, porque eres inigualablemente hermoso.

A mis maestros por sus enseñanzas y consejos por tomar un poco de su valioso tiempo para que nosotros seamos mejores.

DETECCIÓN DE CREATININA EN PRODUCTO DE LAVADO DE LIQUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

RESUMEN

Objetivo: Estimar la eficacia de la determinación de creatinina en producto de lavado de líquido vaginal para el diagnóstico de la RPM.

Material y método. Previa aprobación por el Comité de Ética en Investigación, se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, en 90 embarazadas que acudieron al Hospital de Alta Especialidad de Veracruz y cumplieron los criterios de inclusión (sospecha clínica de RPM, oligohidramnios por ultrasonido y que otorgaron su consentimiento informado).

En todas, se realizó prueba de nitrazina y determinación de creatinina cuantitativa en producto de lavado vaginal. Se clasificaron en: grupo A con diagnóstico de RPM, definido por la presencia de LA por especuloscopia más prueba de nitrazina positiva; Grupo B con sospecha de RPM, definido como ausencia de LA por especuloscopia más prueba de nitrazina positiva y Grupo C, sin RPM (especuloscopia y nitrazina negativos).

Resultados: La edad materna general promedio fue de 23.32 ± 5.03 años. Todas las pacientes se encontraban en el tercer trimestre de gestación. Se observó que los grupos A y B tuvieron concentraciones tres veces mayores de creatinina en lavado vaginal respecto al grupo C (0.17 ± 0.089 vs. 0.40 ± 0.20 vs 0.59 ± 0.17 mg/dl) con $p < 0.0000$. La concentración de creatinina ≥ 0.45 mg/dl, tuvo sensibilidad del 77% y especificidad del 98%, con VPN de 98% y VPP de 77%.

Conclusiones: Se propone utilizar la prueba de nitrazina y determinación de creatinina en forma conjunta, lo que proporcionaría mayor certeza diagnóstica, tomando en cuenta que ambas pruebas tienen un bajo costo y son sencillas de realizar.

Palabras clave: Creatinina, Ruptura Prematura de Membranas, prueba de nitrazina.

CREATININ DETECTION IN VAGINAL WASH FLUID FOR PREMATURE MEMBRANE RUPTURE DIAGNOSIS.

ABSTRACT

Objective: Estimate de efficacy of measuring creatinin in vaginal wash fluid to diagnose premature rupture of membranes.

Material and methods: Previous approval of Ethics and Investigation Committee, there was realized a prospective, longitudinal trial in 90 pregnant patients that met the inclusion criteria (suspect of premature membrane rupture, oligohidramnios by ultrasound study and signment of informed conscent) in the Hospital de Alta Especialidad de Veracruz (HAEV).

In all patients a nitrazina test was performed, and cuantification of creatinina in vaginal wash fluid. They were classified as Group A: with diagnosis of premature rupture of membranes, defined as presence of amniotic fluid at the especuloscopy and positive nitrazine test; Group B: suspect of premature rupture of membranes, defined as absence of amniotic fluid at the especuloscopy an positive nitrzine test; Group C: Without premature membrane rupture, defined as negative especuloscopy and nitrazina test.

Results: Average maternal age was 23.32 ± 5.03 years. All patients where at third trimester of pregnancy. There was found that the concentration of creatinine in vaginal wash fluid from patients in groups A and B was three times the one from group C (0.17 ± 0.089 vs. 0.40 ± 0.20 vs $0.59 \pm 0.17\text{mg/dl}$) $p < 0.0000$. Creatinine concentration $>0.45\text{mg/dl}$ had 77% sensibility and 98% specificity, with 98% negative predictive value and 77% positive predictive value.

Conclusions: We propose to use the nitrazina test in association with creatinin concentration at vaginal wash fluid, which have good diagnostic accuracy, considering both tests have low cost and are easy to perform.

Key words: Creatinine;, Premature rupture of membranes, nitrazina test.

INDICE:

INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVOS.....	11
METODOLOGÍA.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19
ANEXOS.....	21

INTRODUCCION

La RPM antes del inicio del parto, es la salida de LA y comunicación de la cavidad amniótica con el endocérnix y la vagina. La mayoría de las RPM son a término, ocurren en 8 a 10% de las embarazadas y en estas el parto se desencadenará de forma espontánea en las siguientes 24 horas en el 60%-95% de las mujeres.

En Europa se calcula que del 5 al 9% de los nacimientos son pretérminos y en Estados Unidos de Norte América este porcentaje alcanza el 12-13%. No existen muchos reportes de la proporción de nacimientos pretermino en América Latina, sin embargo estadísticas de algunos hospitales confirman que es cerca de 11 al 15%. Se estima que un 25 a 30% de esos nacimientos pretérminos son producto de RPM.

El diagnóstico de RPM se confirma con la presencia de la salida de líquido amniótico, en un 80-90% es apreciable al colocar un espejo vaginal y tras realizar maniobras de valsalva y en un 10-20% de los casos aparecen dudas en el diagnóstico ya sea porque la pérdida de líquido es intermitente, no se observa LA en vagina durante la exploración física, o por que existe contaminación por secreciones cervicales, semen, sangre u orina

Las posibles consecuencias de un diagnóstico incorrecto son evidentes y justifican por sí sola la insistencia en el diagnóstico preciso de allí la importancia de realizar pruebas diagnósticas inmediatas y precisas entre las cuales esta la determinación de creatinina en producto de lavado de fluido vaginal esperando ser una opción útil en el diagnóstico de la RPM, esperando ser una prueba de bajo costo y de corto tiempo para su diagnostico.

ANTECEDENTES

En Europa se calcula que del 5 al 9% de los nacimientos son pretérminos y en Estados Unidos de Norte América este porcentaje alcanza el 12-13%. No existen muchos reportes de la proporción de nacimientos pretermino en América Latina, sin embargo estadísticas de algunos hospitales confirman que es cerca de 11 al 15%. Se estima que un 25 a 30% de esos pretérminos son producto de RPM ⁽¹⁾. Los nacimientos pretérminos representan un alto riesgo de mortalidad perinatal y constituyen unas de las principales causas de muerte neonatal en todo el mundo. La tasa de mortalidad perinatal es mayor antes de las 32 semanas de embarazo y siendo el peso al nacer menor de 1,500 g. Las principales causas de muerte neonatal relacionadas con la RPM pretermino son prematuridad e infección. Una de las condiciones que dan lugar al nacimiento pretérmino es la RPM lo que condiciona síndrome de dificultad respiratoria como complicación más seria, la enterocolitis necrotizante, hemorragia interventricular y la sepsis, lo que conlleva a grandes discapacidades infantiles como por ejemplo parálisis cerebral infantil, dificultades en el aprendizaje y conducta. Por lo tanto evitar los nacimientos pretérminos es prioritario en salud obstétrica. ⁽²⁾

Entendemos por RPM a la ruptura de las membranas ovulares antes del inicio del parto lo que conlleva a la salida de LA y comunicación de la cavidad amniótica con el endocervix y la vagina ⁽³⁾. Cuando la RPM ocurre antes de las 37 semanas de gestación se denomina RPM *pretérmino* que a su vez estas pacientes se pueden subdividir según la edad gestacional en tres grupos: 1 RPM *pretérmino* cerca del término, que son aquellas pacientes con ruptura de membranas entre las 34 y 37 semanas. 2 RPM *pretérmino* lejos del término que son aquel grupo de embarazadas que presentan ruptura de membranas con edad gestacional entre las 24 y 34 semanas y 3 RPM *pretérmino* pre viable cuando la ruptura ocurre antes de las 24 semanas o antes del límite de viabilidad, que puede variar según la institución u hospital donde laboramos ^(4,5)

En las pacientes con RPM *pretérmino*, el evento fisiopatológico principal se origina por infecciones intramnióticas, especialmente si la rotura sucede a edad gestacional más temprana. También se ha comprobado, mediante estudios epidemiológicos, que la infección genital por diversos microorganismos entre los principales *Candida albicans*, y estreptococos B, estos aumentan el riesgo de RPM, y su tratamiento lo disminuye. Además de los procesos infecciosos existen factores de riesgo adicionales implicados en la RPM, como: medio socioeconómico bajo, índice de masa corporal disminuido, sangrado en el segundo y tercer trimestres del embarazo, tabaquismo, deficiencias nutricionales, enfermedades del tejido conectivo (síndrome de Ehlers-Danlos), conización cervical, sobre distensión uterina por embarazo gemelar o polihidramnios, y antecedente de RPM. Los factores mencionados pueden actuar de manera aislada o conjunta; sin embargo, la mayoría de las pacientes no presenta los factores de riesgo conocidos. ⁽⁶⁾

Las membranas amnióticas fetales estructuralmente presentan dos capas conocidas y diferenciadas histológicamente como corion y amnios, las cuales pueden a su vez estratificarse en distintas láminas. El amnios está compuesto por cinco láminas distintas: la más cercana al feto es el epitelio amniótico, cuyas células secretan colágeno tipo III, tipo IV y proteoglicanos (laminina, fibronectina entre otros) que luego confluirán para conformar la segunda lámina conocida como membrana basal. En el siguiente estrato se encuentra la lámina compacta, compuesta por tejido conectivo, la cual se puede considerar como el esqueleto fibroso principal del amnios. Luego se encuentra la lámina fibroblástica en donde se observan macrófagos envueltos de una matriz extracelular y células mesenquimales que son responsables de la secreción del colágeno encontrado en la lámina inmediatamente anterior. Por último se encuentra la lámina intermedia o “esponjosa”, conocida así debido a su apariencia, la cual limita al amnios y el corion. Esta lámina posee gran cantidad de colágeno tipo III y proteoglicanos hidratados lo que concede su aspecto característico, su función principal

es absorber el estrés físico, permitiendo que el amnios se deslice suavemente sobre el corion subyacente. Mientras que el corion es más grueso que el amnios, este último posee una mayor fuerza tensil. La fisiopatología ha demostrado que la infección produce la rotura prematura mediante la expresión de enzimas proteolíticas (metaloproteinasas) de matriz extracelular, principalmente la MMP-9. Esta enzima tiene función importante en la ruptura de membranas antes o durante el trabajo de parto. ^(7,8)

El feto se encuentra dentro del útero rodeado de un líquido claro y ligeramente amarillento que está contenido dentro del saco amniótico. Durante el embarazo dicho líquido amniótico aumenta en volumen a medida que el feto crece. Este volumen alcanza su punto máximo aproximadamente en la semana 34 de gestación, cuando llega a un promedio de 800 ml. Aproximadamente 600 ml de líquido amniótico rodean al feto a término (a la semana 40 de la gestación). El feto hace circular constantemente este líquido al tragarlo e inhalarlo y reemplazarlo a través de la “exhalación” y la micción. El líquido amniótico cumple numerosas funciones para el feto: protección de las lesiones externas al amortiguar golpes o movimientos súbitos, permitir su libre movimiento y desarrollo músculo-esquelético simétrico, mantener una temperatura relativamente constante como protección de la pérdida de calor y por último permite el desarrollo apropiado de los pulmones. ⁽⁸⁾

La placenta es la fuente final de agua y de solutos del líquido amniótico. Éste tiene una composición similar a la del plasma materno y contiene una pequeña cantidad de células desprendidas de la piel, del aparato digestivo y de las vías urinarias del feto. El líquido también contiene sustancias bioquímicas producidas por el feto como bilirrubinas, lípidos, enzimas, electrolitos, compuestos nitrogenados y proteínas que pueden evaluarse para determinar la salud o la madurez del feto. Una parte del líquido proviene de las vías respiratorias del feto, de su orina, de la membrana amniótica y del cordón umbilical. Como es de esperar la composición química del líquido amniótico cambia cuando comienza la

producción de orina fetal. Las concentraciones de creatinina, urea y ácido úrico aumentan mientras que las de glucosa y proteínas disminuyen. La concentración de creatinina es menor de 3.5mg/dl ⁽⁹⁾.

El diagnóstico de RPM se confirma con la presencia de la salida de líquido amniótico. En un 80-90% es apreciable al colocar un espejo vaginal y tras realizar maniobras de Valsalva. En un 10-20% de los casos aparecen dudas en el diagnóstico ya sea porque: la pérdida de líquido es intermitente, no se observa LA en vagina durante la exploración física, o por que existe contaminación por secreciones cervicales, semen, sangre u orina. En caso de no observar salida franca de LA, se optará por realizar las siguientes pruebas diagnósticas ⁽⁴⁾:

1.- Comprobación de pH vaginal o prueba de nitrazina: Consiste en usar un papel amarillo preparado para tal fin, donde lo que se cuantifica es el cambio del pH normal de la vagina (4.5-6.0) y al colocarle el líquido que sospechamos se torna de color azul/ púrpura (pH 7.1-7.3), confirmando la presencia de líquido amniótico. Esta prueba puede presentar falsos positivos ante la presencia de sangre, semen, o por la presencia de vaginosis bacteriana.

2.- Evidencia de oligohidramnios tras exploración ecográfica. En estos casos la sospecha de ruptura de membranas aumenta ante la presencia de oligohidramnios, sin embargo no se puede con solo observar el LA disminuido para confirmar la ruptura de membranas. En algunos casos puede observarse por ecografía una cantidad normal de LA y existir la ruptura de membranas ovulares

3. Prueba de arborización en Helecho o cristalografía, se coloca el líquido existente en el fondo de saco vaginal o de las paredes lateral de la vagina y se observa en forma de helechos al mic roscopio. Puede ser un falso positivo si se incluye moco cervical.

4. Amniocentesis con Índigo Carmín, al inyectarlo por vía transuterina a la cavidad diluido en solución salina, se observaría un líquido de color azul pasando por la vagina, es una prueba indiscutible de confirmación de ruptura de membranas.

La ausencia de una prueba no invasiva ideal para el diagnóstico de la rotura de membranas ha llevado a la búsqueda de métodos diagnósticos alternativos. Existen estudios relacionados con la detección de algunos marcadores bioquímicos en el fluido vaginal, los cuales tienen altas concentraciones en el LA pero bajas en los líquidos vaginales, de estos marcadores bioquímicos se incluyen la gonadotropina coriónica humana, prolactina, fibronectina fetal, alfafetoproteína, diamino-oxidasa y proteína I de unión del factor de crecimiento similar a la insulina. ⁽⁹⁾

Entre otras pruebas bioquímicas esta la determinación de creatinina en lavado vaginal debido a la composición de LA previamente mencionado. Por lo que se hicieron varias revisiones encontrando los siguientes estudios:

En el Cairo, Hanfy A., en su estudio evaluó la confianza de la medición de la concentración de la creatinina para detectar la RPM, comparo dos grupos formados por 50 embarazadas cada uno, el grupo A con RPM y grupo B con sospecha de RPM. Los resultados que se encontraron fueron valores de corte de creatinina de 1.05mg/dl, concluyendo que la creatinina en fluido vaginal es útil para confirmar el diagnostico de RPM en aquellos casos sospechosos ⁽¹⁰⁾.

Li y Chang, en Taiwan, realizo un estudio cuyo objetivo fue determinar el uso de la concentración de β -hCG, AFP y creatinina en fluido vaginal para la detección de RPM, compararon dos grupos formados por 10 gestantes cada uno, el grupo 1 con RPM y el 2 grupo sin RPM. Los resultados fueron: para el valor de β -hCG en gestantes sin RPM fue de 35 mIU/ml y con RPM fue de 478 mIU/ml. Para la AFP fue 0,80 ng/ml y 54 ng/ml respectivamente, y para creatinina, fue 0,05 mg/dl y 0,95mg/dl respectivamente. Los tres marcadores fueron altamente significativos en el grupo experimental. Por lo que se concluyó que la creatinina en fluido vaginal es un marcador útil para diagnóstico de RPM al igual a que β -hCG. ⁽¹¹⁾

Hochsttater y colaboradores en Bolivia, realizaron un estudio cuyo objetivo principal es el de determinar si la presencia de creatinina aislada en fluido vaginal tiene mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de RPM en comparación con la clínica, la anamnesis, la cristalografía y el test de nitrazina, se tomó una muestra de 160 embarazadas, formando dos grupos, cada uno con 80 embarazadas, se denominaron grupo con RPM y grupo sin RPM, se observó que las pacientes sin RPM tuvieron un valor mínimo de 0mg/dl y un valor máximo de 0.5mg/dl, con un promedio de 0.26mg/dl, las pacientes con RPM tuvieron un valor mínimo de 0.5mg/dl, con un valor máximo de 4.4mg/dl, con un promedio de 0.7mg/dl, se concluyó que es un método que ofrece mayor seguridad y confiabilidad, además de ser objetivo y sencillo, con un gran valor de diagnóstico y elevado índice de confianza en el diagnóstico de RPM ⁽¹²⁾.

Reyna Villasmil et al., en su estudio realizado en Venezuela, seleccionó un total de 270 embarazadas, comparó dos grupos los cuales nombro, grupo A (n= 135) o de estudio, pacientes con RPM confirmada y grupo B (n=135) o controles, pacientes sin RPM, el objetivo de esta investigación fue establecer la eficacia diagnóstica de la determinación de creatinina en flujo vaginal para el diagnóstico de la RPM. Se determinó que un valor de corte para la creatinina en flujo vaginal es de 0,45 mg/dl. Esto da una tasa de detección confiable y un costo razonable.⁽¹³⁾

Navarro y Rojas, en el Hospital de las Mujeres en Costa Rica, realizaron un estudio en donde el objetivo es evaluar la medición de creatinina en el fluido vaginal como prueba diagnóstica de ruptura prematura de membranas, se incluyeron 181 mujeres divididas en tres grupos: mujeres con evidente salida de líquido fueron incluidas en el grupo A (diagnóstico clínico de RPM), n=60. Las mujeres con salida dudosa de líquido fueron incluidas como grupo B (casos sospechosos pero no confirmados de RPM) n=61. Las mujeres sin ninguna sintomatología fueron incluidas como grupo C o control, n=60. Se evidenció que para el grupo control fue de 0.03mg/dl, un promedio de 0.70mg/dl en el grupo con ruptura de membranas franca y una concentración media de 0.18mg/dl en el grupo

clasificado como sospechoso de rupturas de membranas. Por lo que los resultados del estudio evidenció que la concentración de creatinina determinada en el lavado vaginal constituye una herramienta útil para el diagnóstico de RPM. ⁽¹⁴⁾

Tavana y Hamedi, en Irán realizaron un estudio donde el objetivo fue comparar la sensibilidad y especificidad de la urea, B – HCG y el nivel de la creatinina en el líquido vaginal para el diagnóstico de RPM, se estudiaron 153 pacientes embarazadas las cuales se organizaron: 51 pacientes que tuvieron salida de líquido (+) y hehecho (+) fueron considerados como casos confirmados PROM (grupo I), 51 pacientes que tuvieron salida de líquido (-) o hehecho (+) se tomaron como sospechosos de PROM (grupo II), y las otras 51 pacientes que no tenían ningún tipo de complicación (mujeres embarazadas normales), con una prueba de hehecho negativo y ausencia de salida de líquido amniótico, se tomaron como el grupo de control (grupo III). Los resultados que se observaron fueron los siguientes: para la determinación de urea en los grupos I, II y III, fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$), con un valor de corte de 3.5mg/dl, para la determinación de creatinina en los grupos I, II, III fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$) con un valor de corte de 0.75mg/dl y para la determinación de B – HCG para los grupos I, II y III fueron significativos ($p < 0.05$), con un valor de corte de 36mUI/ml. Concluyendo que la urea tiene mayor sensibilidad, sin embargo la B – HCG y la creatinina tienen mayor especificidad para el diagnóstico de RPM. ⁽¹⁵⁾

Sekhvat, Firouzabadi y Mojiri en Irán, realizaron un estudio donde el objetivo es evaluar la confiabilidad de los niveles de creatinina en producto de lavado de líquido vaginal como diagnóstico de RPM, se estudiaron 160 mujeres embarazadas las cuales se agruparon de la siguiente manera, grupo I presento RPM con 30 embarazadas, grupo II no presenta RPM con 30 embarazadas y grupo III con 100 embarazadas con sospecha de RPM. Los resultados que se observaron fueron los siguientes: para la determinación de los niveles de creatinina en

producto de lavado vaginal fueron los siguientes para los grupos I, II y III fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$), con un valor de corte de 0.14mg/dl, por lo que la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y negativo fueron de 98.7, 100, 100 y 98.8, respectivamente, por lo que se considera un prueba confiable para el diagnostico de RPM. ⁽¹⁶⁾

Zanjani and Haghghi en Tehran Iran, realizaron un estudio donde el objetivo es evaluar la confiabilidad de la creatinina en liquido vaginal para el diagnostico de la RPM, se tomo una muestra de 180 embarazadas, agrupándose de la siguiente manera: grupo I (grupo confirmado) con 60 embarazadas que presentan RPM confirmada por clínica, grupo II (grupo sospechoso) con 60 embarazadas que refieren salida de liquido sin embargo por clínica no se confirma y la prueba de nitrazina es negativa y grupo III (grupo control) con 60 embarazadas sin RPM y sin complicaciones. Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes: para el grupo I los niveles de creatinina fueron mas elevados con respecto a los otros dos grupos. La sensibilidad fue de 96.5%, especificidad de 100%, el valor predictivo positivo 100% y valor predictivo negativo del 96.8%, por lo que el valor de corte fue de 0.5mg/dl siendo altamente detectable para la RPM y para su diagnostico. ⁽¹⁷⁾

La dificultad en el diagnostico de la RPM ha llevado a buscar diferentes métodos bioquímicos para determinar las concentraciones de estos y poder tener un diagnostico mas certero, lo que se observo durante la revisión e investigación de dicha prueba fue que la determinación de creatinina tiene una alta sensibilidad y especificidad y que es un método diagnostico rápido y barato, esto con la finalidad de ayudar en la toma de decisiones en cuanto al tratamiento medico y así evitar complicaciones tanto maternas como fetales.

JUSTIFICACION

La RPM antes del inicio del parto, es la salida de LA y comunicación de la cavidad amniótica con el endocérnix y la vagina. La mayoría de las RPM son a término, ocurre en 8 a 10% de las embarazadas y en estas el parto se desencadenará de forma espontánea en las siguientes 24 horas en el 60%-95% de las mujeres. Aunque el límite de viabilidad ha descendiendo en los últimos decenios, la RPM se clasifica en previsible (antes de la semana 23 de gestación), remota (entre la semana 24 y 32 de gestación) o cerca del término (entre la semana 33 y 36 de gestación). La RPM pretermino ocurre en 1%, esta ocasiona alrededor del 30 a 40% de los nacimientos pretérmino y puede traer como consecuencia complicaciones maternas y fetales. Las posibles consecuencias de un diagnóstico incorrecto son evidentes y justifican por sí sola la insistencia en el diagnóstico preciso de allí la importancia de realizar pruebas diagnósticas inmediatas y precisas entre las cuales esta la determinación de creatinina en producto de lavado de fluido vaginal esperando ser una opción útil en el diagnóstico de la RPM, esperando ser una prueba de bajo costo y de corto tiempo para su diagnostico.

OBJETIVOS

General:

Estimar la eficacia de la determinación de creatinina en producto de lavado de líquido vaginal para el diagnóstico de RPM

Específicos:

Estimar la sensibilidad de la determinación de creatinina en producto de lavado de líquido vaginal para el diagnóstico de RPM

Estimar la especificidad de la determinación de creatinina en producto de lavado de líquido vaginal para el diagnóstico de RPM.

Comparar la sensibilidad y especificidad de la determinación de creatinina en producto de lavado de líquido vaginal vs prueba de nitrazina para el diagnóstico de la RPM.

METODOLOGIA

Después de la aprobación del protocolo de investigación por el Comité de Ética en Investigación de la institución hospitalaria, se tomaron las pacientes que cumplieron los criterios de selección que fueron embarazadas mayores de edad que se encontraran entre las 24-40 semanas de gestación que acudieron al servicio de tococirugía durante el periodo del 1º de octubre 2015- 31 enero 2016, con sospecha de RPM oligohidramnios por ultrasonido y las que otorgaron su consentimiento informado

La muestra se calculó mediante fórmula para comparación de medias y se conformó de manera no probabilística, consecutiva, con pacientes procedentes de 3 grupos:

Las que acudieron con salida evidente de líquido vaginal; las que refirieron sospecha de ruptura prematura de membranas (RPM) y las que acudieron solicitando revisión por otro motivo o fueron a control prenatal usual.

A todas se les realizó especuloscopia para evaluar la presencia o no de líquido vaginal con la maniobra de Valsalva, también se realizó prueba de nitrazina mediante la colocación de tira reactiva en fondo de saco y paredes vaginales esperando que la tira cambiara de un color amarillo a un color azul/purpura y la determinación de creatinina en producto de lavado vaginal. La técnica para la determinación de creatinina fue irrigar el fondo de saco vaginal con 3ml de solución fisiológica estéril con la misma jeringa se aspiró todo el líquido, el cual se depositó en un tubo de ensayo estéril y tapado se envió a laboratorio de esta institución. La muestra se centrifugó a 1.750 g por 5 minutos, hasta que se determinó la concentración de creatinina en mg/dl. Se asignó como grupo A (con diagnóstico de RPM) a las pacientes en quienes se documentó presencia de líquido vaginal por especuloscopia más prueba de nitrazina positiva, Grupo B, como sospecha de RPM a las pacientes que no tuvieron salida de líquido vaginal por especuloscopia más prueba de

nitrazina positiva y Grupo C como pacientes sin RPM a todas aquellas que no cumplieron ninguno de los criterios mencionados.

Los datos se analizaron en hoja de cálculo Excel, se estimó la media y desviación estándar de las variables cuantitativas. Se efectuó prueba t de Student para comparar las medias de creatinina entre las pacientes con RPM franca / sospecha y aquellas sin RPM, de acuerdo al estándar de oro ya mencionado. Se estimó la sensibilidad y especificidad para creatinina en producto de lavado vaginal y para prueba de nitrazina.

RESULTADOS

Se seleccionaron un total de 90 embarazadas las cuales se distribuyeron en tres grupos: grupo A pacientes con RPM confirmada por clínica más prueba de nitrazina positiva (grupo A n=25), grupo B pacientes con sospecha clínica (sin evidencia de salida de líquido amniótico por especuloscopia) más prueba de nitrazina positiva (grupo B n=15) y grupo C pacientes que acuden por otro motivo (grupo C n=50). La edad materna al momento del estudio para toda la muestra fue de 23.32 +/- 5.03 años. Al analizar cada grupo por separado, la edad fue de 22.8 +/- 5.4 años para el grupo A, de 21.9 +/- 4.5 años y para el grupo B y de 23.9 +/- 4.9 años para el grupo C. Todas las pacientes que acudieron se encontraban en el tercer trimestre de gestación.

Al evaluar las concentraciones medias de creatinina entre los tres grupos, se observó que el grupo A, (con RPM confirmada por clínica más prueba de nitrazina positiva) y el grupo B (con sospecha clínica más prueba de nitrazina positiva) tuvieron concentraciones tres veces mayores en relación al grupo C (grupo control) (0.59 ± 0.17 vs. 0.40 ± 0.20 vs 0.17 ± 0.089 mg/dl) con $p < 0.0000$. (Gráfica 1)

Al analizar de manera conjunta la concentración media de creatinina en producto de lavado vaginal de los grupos A y B (con RPM confirmada y con sospecha) en relación a la del grupo control, también existió diferencia significativa. (0.53 ± 0.20 vs. 0.59 ± 0.17 mg/dl, $p = < 0.00000000000005$).

Finalmente, el análisis evidenció que la concentración de creatinina ≥ 0.45 mg/dl, contó con una sensibilidad del 77% y una especificidad del 98%, con un valor predictivo negativo de 98% y valor predictivo positivo de 77%; (cuadro 1). Al analizar la prueba de nitrazina se evidenció que tiene una sensibilidad del 87.5% y una especificidad del 100%, con un valor predictivo negativo de 100% y un valor predictivo positivo del 87.1% (cuadro 2).

DISCUSION

No existen muchos reportes de la proporción de nacimientos pretérmino en América Latina, sin embargo estadísticas de algunos hospitales confirman que es entre el 11 al 15%. Se estima que un 25 a 30% de esos pretérminos son producto de RPM ⁽¹⁾. Los nacimientos pretérminos representan un alto riesgo de mortalidad perinatal y constituyen unas de las principales causas de muerte neonatal en todo el mundo, por lo tanto evitarlos es prioritario en salud obstétrica.⁽²⁾

El diagnóstico de RPM se confirma con la presencia de la salida de líquido amniótico. En un 80-90% es apreciable al colocar un espejo vaginal y tras realizar maniobras de valsalva. En un 10-20% de los casos aparecen dudas en el diagnóstico ya sea porque: la pérdida de líquido es intermitente, no se observa líquido amniótico (LA) en vagina durante la exploración física, o porque existe contaminación por secreciones cervicales, semen, sangre u orina.⁽⁴⁾

La ausencia de una prueba no invasiva ideal para el diagnóstico de la rotura de membranas ha llevado a la búsqueda de métodos diagnósticos alternativos. Existen estudios relacionados con la detección de algunos marcadores bioquímicos en el fluido vaginal, los cuales tienen altas concentraciones en el LA pero bajas en los líquidos vaginales, de estos marcadores bioquímicos se incluyen determinación de creatinina en lavado vaginal ⁽⁹⁾

En esta investigación de tipo transversal prospectivo no aleatorizada, se estudiaron 90 embarazadas que incluyeran todo el espectro de la enfermedad de estudio (RPM).

De acuerdo a lo analizado en este estudio se observó que la edad promedio de toda la muestra fue de 23.32 +/- 5.03 años lo que concuerda con otros estudios con respecto a esta patología.

Hochsttater y colaboradores en Bolivia, en 2011, realizaron un estudio cuyo objetivo principal fue determinar si la presencia de creatinina aislada en fluido vaginal tiene mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de RPM en comparación con la clínica, la anamnesis, la cristalografía y el test de nitrazina, se tomó una muestra de 160 embarazadas, formando dos grupos, cada uno con 80 embarazadas, se denominaron grupo con RPM y grupo sin RPM, se observó que las pacientes sin RPM tuvieron un valor mínimo de 0mg/dl y un valor máximo de 0.5mg/dl, con un promedio de 0.26mg/dl, las pacientes con RPM tuvieron un valor mínimo de 0.5mg/dl, con un valor máximo de 4.4mg/dl, con un promedio de 0.7mg/dl, se concluyó que es un método que ofrece mayor seguridad y confiabilidad, además de ser objetivo y sencillo, con una sensibilidad y especificidad del 98% teniendo un gran valor de diagnóstico y elevado índice de confianza en el diagnóstico de RPM ⁽¹²⁾.

Reyna Villasmil et al., en su estudio realizado en Venezuela en 2013, seleccionó un total de 270 embarazadas, comparó dos grupos, grupo A (n= 135), pacientes con RPM confirmada y grupo B (n=135) o controles sin RPM, con el objetivo de establecer la eficacia de la determinación de creatinina en flujo vaginal para el diagnóstico de la RPM. Se determinó un valor de corte para la creatinina en flujo vaginal de 0,45 mg/dl., con una sensibilidad del 78,3%, especificidad del 78,7%, valor predictivo positivo del 80,6% y valor predictivo negativo del 76,4%. Esto da una tasa de detección confiable y un costo razonable. ⁽¹³⁾

Zanjani and Haghghi en Tehran Iran, realizaron un estudio donde el objetivo es evaluar la confiabilidad de la creatinina en líquido vaginal para el diagnóstico de la RPM, se tomó una muestra de 180 embarazadas, agrupándose de la siguiente manera: grupo I (grupo confirmado) con 60 embarazadas que presentan RPM confirmada por clínica, grupo II (grupo sospechoso) con 60 embarazadas que refieren salida de líquido sin embargo por clínica no se confirma y la prueba de nitrazina es negativa y grupo III (grupo control) con 60 embarazadas sin

RPM y sin complicaciones. Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes: para el grupo I los niveles de creatinina fueron más elevados con respecto a los otros dos grupos. La sensibilidad fue de 96.5%, especificidad de 100%, el valor predictivo positivo 100% y valor predictivo negativo del 96.8%, por lo que el valor de corte fue de 0.5mg/dl siendo altamente detectable para la RPM y para su diagnóstico.
(17)

Se observó en este estudio que el valor de corte para la creatinina en producto de lavado vaginal fue de 0.45mg/dl., con una sensibilidad del 77% y una especificidad del 98%, con un valor predictivo negativo de 98% y valor predictivo positivo de 77%. La precisión diagnóstica de este punto de corte es similar al de estudios previos.

CONCLUSIONES

La sensibilidad de la determinación de creatinina en producto de lavado de líquido vaginal para el diagnóstico de RPM fue de 77%

La especificidad de la determinación de creatinina en producto de lavado de líquido vaginal para el diagnóstico de RPM fue de 98%

Al comparar la sensibilidad y especificidad de la determinación de creatinina en producto de lavado de líquido vaginal vs prueba de nitrazina para el diagnóstico de la RPM, se observó que la prueba de nitrazina sigue teniendo una mayor sensibilidad por eso se considera el estándar de oro.

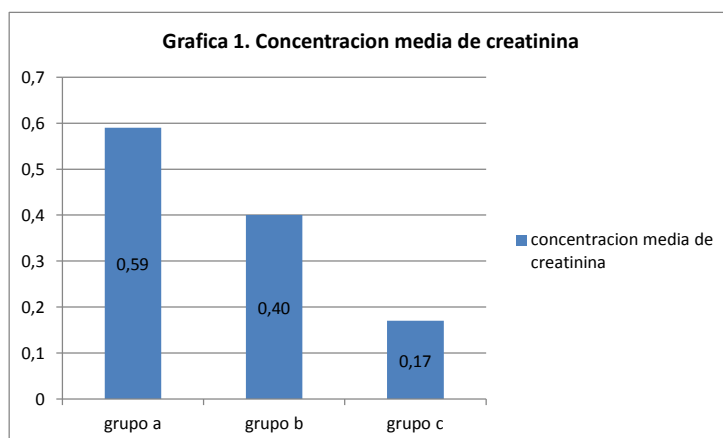
Se propone realizar dichas pruebas en conjunto lo que proporcionaría una mayor certeza en el diagnóstico tomando en cuenta que ambas pruebas tienen un bajo costo y son sencillas de realizar.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Vigil-De Gracia P, Savransky R, Pérez Wuff JA, Delgado Gutiérrez J, Nunez de Morais E. Ruptura Prematura de Membranas. FLASOG, GC; 2011 (1), 2-3.
2. Adina Dima M., Ioniță N., Iacob D., Manea A., Chiru D., Ilie C. The impact of preterm premature rupture of membranes on neonatal outcome. Jurnalul Pediatriei. 2014, January-June; 12 (65-66), 46-49.
3. Cobo T., Martínez-Terrón M., Palacio M. Rotura prematura de membranas a término y pretérmino. Unitat de Prematuritat. Servei de Medicina Maternofetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, 2013; 1-3.
4. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol. 2007 Apr; 109(4):1007-19.
5. Sciangula M., Koch M., Seltzer Bruzzo P., Pezzini A. Rotura Prematura de Membranas. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. 2008, junio; 182, 13-15.
6. Morgan Ortiz F., Gómez Soto Y., Valenzuela González I., González Beltrán A., Quevedo Castro E., Osuna Ramírez I. Factores socio demográficos y obstétricos asociados con rotura prematura de membranas. Ginecol Obstet Mex. 2008; 76(8), 468-74.
7. Vallejo Barón J. Fisiopatología de la ruptura prematura de membranas y marcadores. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2013; 70 (607): 543-549.
8. López-Osma FA., Ordóñez-Sánchez SA. Ruptura prematura de membranas fetales: de la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad. Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia. 2006; 57 (4): 279-290.
9. Susan King Strasinger, Marjorie Schaub Di Lorenzo. Análisis de orina y líquidos corporales; capítulo 14 líquido amniótico. (5ª ed). Buenos Aires, Argentina. Editorial Panamericana. 2010; 241-248.
10. M. D. Hanfy A. Urea and Creatinine Levels of Washed Vaginal Fluid a Gold Standard Test to Detect PROM. Med. J. Cairo Univ. 2010, September; 78 (1). 313-317.
11. Li HY, Chang TS. Vaginal fluid creatinine, human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein levels for detecting premature rupture of membranes. Chin Med J 2000; 63(9):686- 690.

12. Hochsttater Arduz E. Navia Calvetty S. Determinación de creatinina en fluido vaginal, comparado con otros métodos auxiliares, para el diagnóstico de ruptura prematura de membrana. *Revista de Investigación e Información en Salud*. 2011; 6(14): 11-19.
13. Reyna Villasmil E., Urdaneta Garcia A., Torres Cepeda D. Creatinina en flujo vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas. *Clin Invest Gin Obst*. 2013; 374. 1-5.
14. Navarro Díaz M., Rojas Ulate P., Orozco Saborío L., Pericón Navia C. Creatinina en fluido vaginal como marcador diagnostico de la ruptura prematura de membranas ovulares. *Revista Centroamericana de Obstetricia y Ginecología*. 2015 enero-marzo; 20(1): 10-12
15. Tavana Z., Hamedi B., Zolghadri J., Madadi G. The Evaluation Of Diagnostic Role Of Vaginal Fluid Urea, Creatinine And B-HCG Level For Detection Of Premature Rupture Of Membrane. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2010; 15 (1).
16. Sekhavat L., Firouzabadi RD., Mojiri P., Practicability of vaginal washing fluid creatinine level in detecting premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286:25–28
17. Zanjani M.S., Haghhigh L., Vaginal fluid creatinine for the detection of premature rupture of membranes. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2012, March. 38(3): 505–508.
18. Hochsttater Arduz E. Navia Calvetty S. Determinación de creatinina en fluido vaginal, comparado con otros métodos auxiliares, para el diagnóstico de ruptura prematura de membrana. *Revista de Investigación e Información en Salud*. 2011; 6(14): 11-19.

ANEXOS



Cuadro 1. Cuantificación de creatinina en producto de lavado vaginal para diagnóstico de ruptura prematura de membranas (RPM)

	Pacientes con RPM	Pacientes sin RPM	Totales
Creatinina positiva	31	1	32
Creatinina negativa	9	49	58
Totales	40	50	90
Sensibilidad	77.5%		
Especificidad	98%		
Valor predictivo positivo	77.1%		
Valor predictivo negativo	98%		

Cuadro 2. Prueba de nitrazina para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas (RPM)

	Pacientes con RPM	Pacientes sin RPM	Totales
Prueba positiva	35	0	35
Prueba negativa	5	50	55
Totales	40	50	90
Sensibilidad	87.5%		
Especificidad	100 %		
Valor predictivo positivo	87.1%		
Valor predictivo negativo	100%		