

# $\beta$ -hCG en fluidos vaginales como marcador de rotura prematura de membranas

Drs. Gesualdo Bufalino Fianchino\*, Ayarí Aponte Cubillán\*, Hecna Carrillo García, Freddy Bello, Ramona Fabrega Trueba, Carlos Adrián Pineda

Servicio de Sala de Partos. Maternidad "Concepción Palacios"

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la utilidad de la  $\beta$ -hormona gonadotropina coriónica en fluidos vaginales para el diagnóstico de rotura prematura de membranas.

**Método:** Estudio prospectivo y comparativo en 120 gestantes sanas divididas en 2 grupos, con rotura prematura de membranas y sin ella. Se determinaron las concentraciones de esta hormona en fluidos vaginales.

**Ambiente:** Sala de Partos. Maternidad "Concepción Palacios", Caracas.

**Resultados:** Las concentraciones de  $\beta$ -hormona gonadotropina coriónica en fluidos vaginales superiores a 17,10 mUI/mL se relacionaron con rotura prematura de membranas, sensibilidad de 98,33 %, especificidad de 93,33 %, valor de predicción positivo 93,65 % y valor de predicción negativo 98,54 %.

**Conclusiones:** Las concentraciones elevadas de hormona  $\beta$ -hormona gonadotropina coriónica en fluidos vaginales constituyen un método confiable para el diagnóstico de rotura prematura de membranas.

**Palabras clave:** Fracción  $\beta$ -hormona gonadotropina coriónica. Rotura prematura de membranas. Fluidos vaginales.

## SUMMARY

**Objective:** To determine the utility of the high concentrations of the  $\beta$ -chorionic gonadotropin hormone in vaginal fluids in the diagnosis of premature rupture of membranes.

**Methods:** Prospective and comparative study in 120 healthy pregnant women divided into 2 groups, with and without premature rupture of membranes. The concentrations of this hormone in vaginal fluids were determined.

**Setting:** Delivery room. "Maternidad Concepcion Palacios", Caracas.

**Results:** The concentrations of  $\beta$ -chorionic gonadotropin hormone in vaginal fluids higher than 17.10 mUI/mL are related with premature rupture of membranes, with a sensibility of 98.33 %, specificity of 93.33 %, positive predictive value of 93.65 % and negative predictive value of 98.54 %.

**Conclusions:** The high concentrations of  $\beta$ -chorionic gonadotropin hormone in vaginal fluids constitute a reliable method for the diagnosis of premature rupture of membranes.

**Key words:**  $\beta$ -chorionic gonadotropin hormone. Premature rupture of membranes. Vaginal fluids.

## INTRODUCCIÓN

La rotura prematura de membranas (RPM) se define como la solución de continuidad en las membranas corioamnióticas antes del inicio del trabajo de parto, independientemente de la edad de gestación (1,2). Se requiere un intervalo de latencia mínimo de una hora para cumplir con dicha definición (3,4).

La incidencia de la RPM varía de 2 % a 18 %. Es responsable de 30 % a 40 % de todos los partos pretérmino y origina muertes perinatales de 2,6 % a 11 % (5), infecciones amnióticas de 3 % a 10 % e infecciones puerperales de 21,68 % (6).

Se han empleado múltiples métodos para el diagnóstico de RPM, ninguno eficaz en su totalidad (5). El examen microscópico del líquido amniótico que sale a través de los genitales externos permite determinar la presencia de: lanugo, cristales de uratos y oxalatos alcalinos, comprobación de gotas de grasa mediante tinción con Sudán III y cristalización rítmica del líquido amniótico (2,7,8). Otras pruebas

\*Trabajo Especial de Investigación para optar al Título de Especialista en Obstetricia y Ginecología de la Universidad Central de Venezuela.

Recibido: 11-07-03

Aceptado para publicación: 25-10-03

incluyen: coloración de las células fetales mediante cloruro de pinacyanol (9), medición del pH del líquido colectado en fondo de saco posterior vaginal y la identificación de células naranjas a la tinción con sulfato de azul de nilo (3,8,10). Puede apreciarse disminución del índice de líquido amniótico al ecosonograma, que aunque es inespecífico apoya los signos de RPM (3,11). El único procedimiento que permite en forma directa diagnosticar la rotura real de las membranas es la histeroscopia (12,13).

En un estudio reciente (14) se ha determinado que existe secreción de  $\beta$ -hCG a nivel de las glándulas cervicales lo cual explicaría su presencia en fluidos cérvicovaginales de embarazos normales, debido a ello la fracción  $\beta$  de la hormona gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -hCG) en fluidos cérvicovaginales se plantea como una opción útil en el diagnóstico de RPM.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, correlacional, no causal, en el cual se incluyeron 120 pacientes distribuidas en dos grupos. El primer grupo estuvo conformado por 60 pacientes que acudieron al Servicio de Sala de Partos entre julio y septiembre de 2002 y cumplieron las siguientes características: gestantes sanas con edad de gestación por encima de las 22 semanas hasta el término, y diagnóstico clínico de RPM. Se obtuvo consentimiento informado por escrito. Se excluyeron: embarazadas con amenaza o trabajo de parto pretérmino, corioamnionitis, placenta previa, y/o sangrado genital durante la toma de la muestra, aquellas que refirieron uso de duchas vaginales o tratamiento local por infección genital baja en las últimas 72 horas, con tactos recientes (menos de 24 horas) antes de la toma de la muestra, con malformaciones fetales y/o gestación múltiple. El grupo 2 incluyó a 60 embarazadas, del Servicio Prenatal entre septiembre y noviembre de 2002, sin RPM y que cumplieron los mismos criterios de inclusión y exclusión.

Para la obtención de la muestra de fluido vaginal se colocó un espéculo estéril en vagina; al descartarse la presencia de sangrado, se procedió a irrigar el fondo de saco vaginal posterior con 3 mL de solución fisiológica estéril y posteriormente se aspiró el contenido con una pipeta corta de punta delgada. Se depositó el fluido vaginal en un tubo de ensayo estéril, tapado e inmediatamente se centrifugó a 3 000 revoluciones por minuto. El sobrenadante se

colocó en un tubo de Eppendorf de 2 mL identificado y se envió la muestra al Laboratorio del Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana de la Maternidad "Concepción Palacios". La hormona  $\beta$ -hCG se determinó en forma cuantitativa utilizando el sistema automatizado de quimioluminiscencia de Chiron Diagnostics ASC: 180. Los resultados obtenidos se expresaron en mUI/mL.

En todas las pacientes se utilizó un formato clínico que incluyó identificación, antecedentes personales y gineco-obstétricos, control prenatal, edad de gestación por fecha de última menstruación o ecosonografía del primer trimestre, las concentraciones de  $\beta$ -hCG en fluidos vaginales y el momento de su recolección.

Todos los datos son presentados en cuadros y/o figuras representativos diseñados para tal fin y analizados mediante frecuencias absolutas y relativas, porcentajes, moda y media aritmética con su desviación estándar, diferencia de medias, mediana y se establecieron comparaciones entre las concentraciones de  $\beta$ -hCG en las pacientes que presentaron RPM y el grupo control para determinar la utilidad del método a través de Chi cuadrado ( $X^2$ ) cuyo valor en la tabla es de 3,84 para 1 grado de libertad y una  $P < 0,05$ . Se utilizó la prueba exacta de Fisher para evaluar la eficiencia.

## Características de la población

En relación a las características epidemiológicas de la muestra para el grupo 1, la media de la edad materna en años fue de  $24,88 \pm 7,088$ ; la paridad  $0,93 \pm 1,191$  y la edad de gestación al ingreso a Sala de Partos de  $35,45 \pm 3,846$  (rango: 26 - 41 semanas). En el grupo 2, la media de la edad materna en años fue de  $24,57 \pm 7,050$ , la paridad de  $1,10 \pm 1,362$  y la edad de gestación al momento de la toma de la muestra en el Servicio de Prenatal fue  $31,58 \pm 5,585$  (rango: 22 - 40 semanas). Con respecto al número de consultas prenatales el valor de la media fue  $3,00 \pm 2,792$  y  $3,92 \pm 2,265$  para el grupo 1 y el grupo 2 respectivamente (Cuadro 1).

## RESULTADOS

Las concentraciones de  $\beta$ -hCG en fluidos vaginales de pacientes con RPM (Grupo 1) expresado en mUI/mL tuvieron una media de 342,28; un valor mínimo de 9,40, y un valor máximo de 1 898 (Figura 1). Para las pacientes sin RPM (Grupo 2) la media

## β-hCG EN FLUIDOS VAGINALES

fue de 7,14 mUI/mL, el valor mínimo fue 0,80, y el valor máximo de 37,70 (Figura 2).

La media de las concentraciones de β-hCG en embarazadas sanas para el II y III trimestre fue de  $7,82 \pm 3,60$ ; con un valor mínimo de 3,40, y máximo de 14,6 y de  $6,89 \pm 6,72$ ; con un valor mínimo de 0,8 y máximo de 37,7 respectivamente (Cuadro 2).

Cuadro 1  
Características epidemiológicas

| Características epidemiológicas         | Grupo 1 (Con RPM) | Grupo 2 (Sin RPM) | Valor P |
|---|-------------------|-------------------|---------|
| Edad materna* (años)                    | 24,88±7,088       | 24,57±7,050       | <0,05   |
| Paridad*                                | 0,93±1,191        | 1,10±1,362        | <0,05   |
| Edad de gestación al ingreso* (semanas) | 35,45±3,846       | 31,58±5,585       | <0,05   |
| Número de consultas* prenatales         | 3,00±2,792        | 3,92±2,265        | <0,05   |

\*Media ± DE= desviación estandar

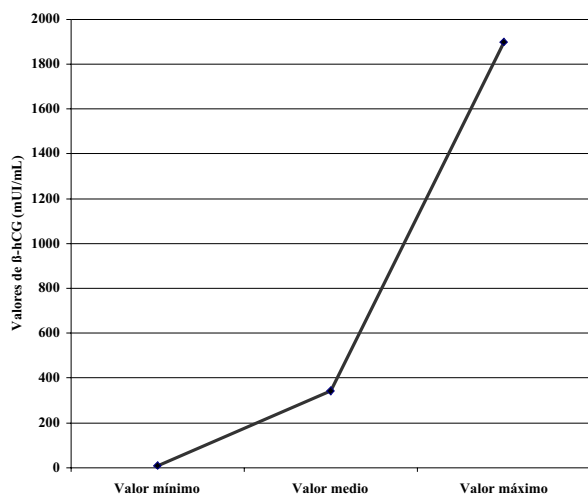


Figura 1. Concentraciones de β-hCG en fluidos vaginales en el grupo 1.

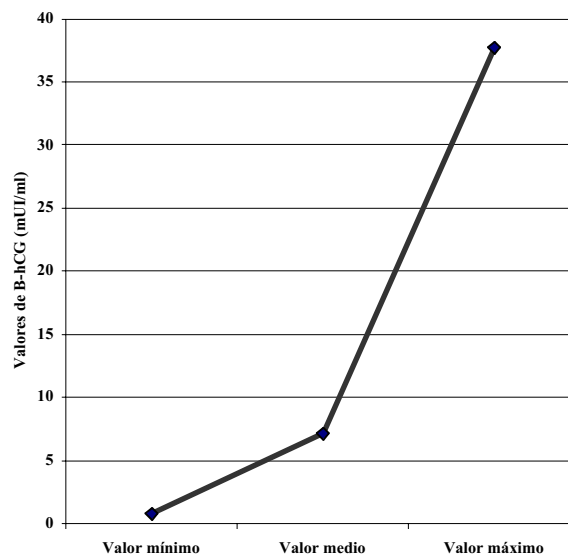


Figura 2. Concentraciones de β-hCG en fluidos vaginales en el grupo 2.

Cuadro 2

Concentraciones de β-hCG (mUI/mL) en embarazadas sanas por trimestres

|                        | Rango     | Media | 1DE* |
|------------------------|-----------|-------|------|
| II trimestre (n = 16)  | 3,40-14,6 | 7,82  | 3,6  |
| III trimestre (n = 44) | 0,8-37,7  | 6,89  | 6,72 |

\*Desviación estándar

Al comparar en base a las concentraciones de β-hCG en fluidos vaginales los grupos 1 y 2, se observó una mediana de 242,20 y 5,70; 2 múltiplos de la mediana (MOM) de 484,40 y 11,40 y 3 MOM de 726,60 y 17,10 respectivamente. Se estableció como punto de corte para el diagnóstico de RPM en el II y III trimestre el valor de 17,10 mUI/mL, lo cual representa el 3 MOM del grupo 2 (Figura 3).

En el grupo 1 con RPM, 59 pacientes (98 %) tuvieron concentraciones por encima del punto de corte y sólo 1 paciente (2 %) con valor inferior a éste. En el grupo 2 sin RPM, 4 pacientes (6,7 %) presentaron concentraciones superiores a 17,10 mUI/mL y 56 (93,3 %) por debajo de este valor, lo cual fue estadísticamente significativo  $X^2=100$  (Figura

4). Se determinó la utilidad clínica de esta concentración de  $\beta$ -hCG en fluidos vaginales para el diagnóstico de RPM y se halló: sensibilidad 98,33 %, especificidad 93,33 %, valor de predicción positivo 93,65 % y valor de predicción negativo 98,54 % con una eficiencia de 100 %.

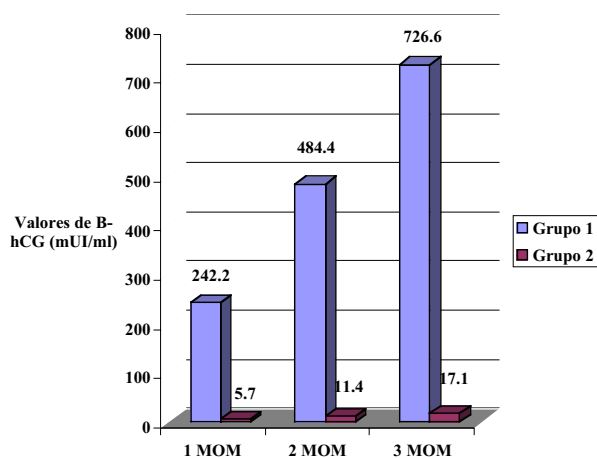


Figura 3. Comparación de las concentraciones  $\beta$ -hCG en fluidos vaginales de grupo 1 y grupo 2.

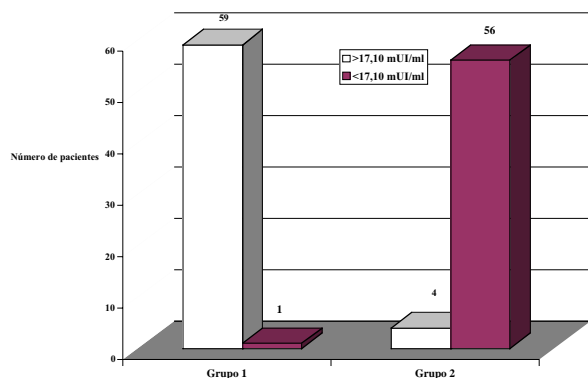


Figura 4. Distribución de pacientes según medianas de concentraciones de  $\beta$ -hCG en fluidos vaginales de grupo 1 grupo 2.

## DISCUSIÓN

La RPM constituye un serio problema obstétrico debido a que es responsable de un gran número de partos pretérminos y de muertes perinatales. El diagnóstico preciso de RPM es difícil debido a que no existe un método ideal, y sólo la combinación de ellos permite confirmarla. En la búsqueda de un método de diagnóstico único se han propuesto diversas pruebas bioquímicas en fluidos cérvico-vaginales. Hubert y col. (15) encontraron que la prolactina y la  $\alpha$ -fetoproteína no eran marcadores útiles. Gaucherand y col. (16) compararon tres marcadores: fibronectina fetal, alfafetoproteína y diamino-oxidasa y concluyeron que la fibronectina fetal tuvo un alto valor diagnóstico. Sin embargo, la fibronectina fetal está presente en secreciones vaginales en el 50 % de las mujeres que tienen parto pretérmino con membranas íntegras (14,17). Algunos autores han descrito una asociación entre las concentraciones elevadas de  $\beta$ -hCG en fluidos vaginales con la presencia de RPM y parto pretérmino (18), por lo que se plantea como una opción útil en el diagnóstico de RPM (16,19-21).

Las pacientes con RPM tienen valores mucho mayores de concentraciones de  $\beta$ -hCG que las pacientes sin RPM debido a que existen evidencias clínicas y experimentales que avalan el concepto de que un proceso inflamatorio que precede a la RPM y/o al trabajo de parto pretérmino produce liberación de proteasas capaces de degradar la matriz extracelular y activar las células del sincitiotrofoblasto, lo cual resulta en una producción elevada de hormona  $\beta$ -hCG que se secreta al cérvix y vagina; y por otra parte, se produce la solución de continuidad de las membranas corioamnióticas (18,22). Se ha propuesto que el líquido amniótico constituye una posible fuente de origen para explicar la presencia de concentraciones elevadas de esta hormona en secreciones cérvico-vaginales durante el segundo y tercer trimestre (18). Al existir una solución de continuidad en las membranas ovulares ocurre salida de líquido hacia vagina que se mezcla con las secreciones del cérvix y del fondo de saco vaginal, y altera las concentraciones basales locales. También la contaminación sanguínea constituye otra fuente de elevación de las concentraciones de  $\beta$ -hCG en fluidos vaginales, y sus niveles guardan estrecha relación con las concentraciones en líquido amniótico, excepto durante el período de meseta cuando estas últimas son significativamente más bajas que 2 000 mUI/mL aproximadamente (18,23-

25).

La determinación de β-hCG en fluidos vaginales como marcador de RPM presenta ciertas ventajas: posee una alta sensibilidad y alto valor de predicción negativo, además del corto tiempo necesario para su determinación (2 horas). Takanobu y col. (14) determinaron la utilidad de las concentraciones de β-hCG en fluidos vaginales para el diagnóstico de RPM y describieron una alta sensibilidad y especificidad para el II y III trimestre del embarazo. Li y Chang (19) determinaron la utilidad de las concentraciones de hCG, alfafetoproteína y creatinina en fluidos vaginales para el diagnóstico de RPM y señalaron que las concentraciones de estos tres marcadores fueron significativamente más altas en las pacientes con RPM en relación a pacientes con membranas íntegras; con alta sensibilidad y especificidad para el II y III trimestre del embarazo.

Takanobu y col. (14) en 1997 y Li y Chang (19) en 2000, evaluaron una población cuya edad materna y paridad promedio es similar a la incluida en este estudio. La edad de gestación y el inicio de la consulta prenatal no fue considerado factor de importancia por estos autores, al describir las características de las muestras. En este estudio no hubo diferencia significativa en los dos grupos.

Las concentraciones de β-hCG en fluidos vaginales de pacientes sanas (sin RPM) expresadas en mUI/mL, generalmente se mantienen en valores estrictamente bajos. El estudio de Takanobu y col. (14) expresa que las concentraciones medias en el primer trimestre son de 37,9 mUI/mL, en el segundo trimestre están por el orden de 9,5 mUI/mL con valor mínimo de 0,8 y máximo de 95,8 y en el tercer trimestre de 6,3 mUI/mL con valor mínimo de 0,6 y máximo de 62,2. El valor de corte en fluidos vaginales descrito para el diagnóstico de RPM es de 50 mUI/mL (14). Asimismo, Bernstein y col. (18) señalan un valor promedio de β-hCG en fluido cérvicovaginal de 5,6 mUI/mL entre las semanas 20 a 25; 6,1 mUI/mL entre las 25 y 30 semanas y 6,2 mUI/mL entre las 30 y 35 semanas de gestación, lo cual se correlaciona con los resultados obtenidos. Por otra parte, Li y Chang (19) señalaron concentraciones medias de 35 mUI/mL, con valor mínimo de 10,8 y valor máximo de 123, lo que difiere con el presente estudio. Sin embargo, es de hacer notar que estos datos se obtuvieron en base a una población pequeña (10 pacientes).

En el caso de las pacientes con RPM, Takanobu y col. (14) obtuvieron un valor medio de 420,6 mUI/mL, con un valor mínimo de 216,3, y máximo de

918,3. Li y Chang (19) encontraron un valor medio de 478 mUI/mL, mínimo de 271, y máximo de 1 920; comparativamente estos valores hallados son el fiel reflejo del presente estudio.

En ausencia de contaminación sanguínea, la determinación de concentraciones de β-hCG en secreciones vaginales puede garantizar el diagnóstico de RPM en los casos de rotura dudosa y puede ser utilizado como estudio complementario para su diagnóstico (14). Takanobu y col. (14) obtuvieron una sensibilidad de 100 %, especificidad de 96,5 %, valor de predicción positivo de 88,9 %, valor de predicción negativo de 100 % y eficiencia de 97,2 % lo cual es semejante a los valores obtenidos en el presente trabajo. Por su parte, Li y Chang (19), señalaron una sensibilidad de 80 %, especificidad de 70 %, valor de predicción positivo 72,7 %, valor de predicción negativo de 77,8 % y eficiencia de 75 %, ligeramente por debajo a nuestras cifras.

En el presente estudio las concentraciones de β-hCG en fluidos vaginales en pacientes sin RPM se mantienen bajos durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, y en pacientes con RPM se mantienen elevadas durante las mismas épocas del embarazo. Según nuestros resultados las concentraciones de β-hCG en fluidos vaginales superiores a 17,10 mUI/mL, se relacionaron con RPM con buena sensibilidad, alta especificidad y alto valor de predicción positivo. Podemos concluir que las concentraciones elevadas de β-hCG en fluidos vaginales constituyen un método diagnóstico confiable, sencillo, rápido y seguro para el diagnóstico de RPM.

#### REFERENCIAS

1. Cerviño N. Ruptura prematura de membranas. En: Aller J, Pages G, editores, *Obstetricia Moderna*. 3ª edición. Caracas: McGraw Hill-Interamericana; 1999.p.297-305.
2. Domínguez R, Aurrecochea JM. Rotura prematura de las membranas - Inducción del trabajo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1941;1:91-98.
3. Agüero O. Rotura prematura de las membranas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1986;46:19-22.
4. Cerviño N, Esponera G, Peña M. Ruptura prematura de membranas. *Rev Hosp* 1996;2:23-30.
5. Miranda J, Puertas A, Mozas J. La rotura prematura de membranas como factor de riesgo de infección perinatal. *Toko-Ginecol Pract* 1997;56:71-81.
6. Story L. La ruptura prematura de las membranas ovulares en la Maternidad Concepción Palacios. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1945;5:198.
7. Márquez P. El diagnóstico de la integridad o rotura de las membranas ovulares. *Rev Obstet Ginecol Venez*

- 1945;5:236.
8. Inaudy E. Diagnóstico de la rotura de las membranas por el test de la cristalización rítmica. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1968;28:99-127.
  9. Castellanos R, López C. Método citológico para el diagnóstico de la ruptura de las membranas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1966;26:495-503.
  10. Ernest JM. Consecuencias neonatales de la rotura prematura de membranas pretérmino. *Clin Obstet Ginecol* 1999;3:783-786.
  11. Lombardia J, López M, Vilar-Checa E. Revisión sobre el tratamiento de la RPM pretérmino entre las 26 y 36 semanas de gestación. *Toko-Ginecol Pract* 1994;53:350-362.
  12. Agüero O, Aure M. La histeroscopia en el diagnóstico de rotura prematura de las membranas. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1969;29:471-479.
  13. Agüero O. Fisura de la membranas ovulares. Pérdida de líquido pre-parto. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1996;56(4):193-198.
  14. Takanobu, A, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997;89:261-264.
  15. Huber JF, Bischof P, Extermann P, Beguim F, Herrmann 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.
  16. 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.
  17. Zamora F, Fernández G, Pérez M, Pérez MC, Maris C. Valor de la fibronectina fetal en secreciones cervicales en la predicción del parto pretérmino en pacientes con membranas íntegras. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000;60(1):15-22.
  18. Bernstein P, Stern R, Lin N, Furgiuele J, Karmen A, Comerford-Freda M, et al.  $\beta$ -human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(4):870-873.
  19. 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.
  20. Tanaka Y, Anai T, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997;89(2):261-264.
  21. Mangano B, Diani R, Faccini G, Zatti N, Zardini F. 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(5):185-188.
  22. Lockwood C, Kuczyński E. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15(Suppl 2):78-89.
  23. Febres F, Pardo-Palma R, Terán Dávila J, Guerra C. Parámetros normales de gonadotropina coriónica humana durante el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1983;43(4):181-182.
  24. Braustein GD, Razor J, Adler D, Danzer H, Wade ME. Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126:678-683.
  25. Kletzky OA, Rossman F, Bertolli SI, Platt LD, Misell DR. Dynamics of human chorionic gonadotropin, prolactin, and growth hormone in serum and amniotic fluid throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:878-884.

Correspondencia a: Gesualdo Bufalino Fianchino. Avenida Los Samanes con Av. Andrés Bello. Urbanización La Florida, Residencias Contruceces, Piso 5, apto. 9. Teléfonos: Habitación: 782.61.48, Celular: 0416-7055751. E-mail: gbufalino@cantv.net