

Utilidad de biomarcadores como predictores de complicaciones de ruptura prematura de membranas y análisis de factores de riesgo

Usefulness of biomarkers as predictors of complications of premature rupture of membranes and analysis of risk factors

Licett Mercedes Suárez Lescano

Especialista en Ginecología y Obstetricia,
Hospital de la Mujer Alfredo G. Paulson,
licettsuarezlescano@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-2172-4871>

María Mishell Cabezas Bohórquez

Médico general, Centro de Salud
Barragatena,
mishell_cabezas@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-9962-8898>

Mónica Patricia Tingó Gadway

Médico general, Hospital General Guasmo
Sur, monika.lisa@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0001-5866-0819>

Luz María Poma López

Médico general, Hospital Básico IESS
Ancón, luz17_90@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-1233-0026>

Guayaquil - Ecuador

[http://www.jah-](http://www.jah-journal.com/index.php/jah)

[journal.com/index.php/jah](http://www.jah-journal.com/index.php/jah)

Journal of American health

Julio - Diciembre vol. 3. Num. 2 – 2020

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons

Atribución-NoComercial-CompartirIgual
4.0 Internacional.

RECIBIDO: 2 DE MARZO 2022

ACEPTADO: 10 DE ABRIL 2022

PUBLICADO: 31 DE JULIO 2022



Scan this QR
code with your
smart phone or
mobile device to
read more papers

RESUMEN

La ruptura prematura de membranas es una causa importante de prematuridad y de morbilidad a corto y largo plazo. La atención prenatal es un tema importante para los especialistas al tratar de identificar y reducir las complicaciones y sus consecuencias fatales para las madres y el neonato. El objetivo del estudio fue determinar la utilidad de biomarcadores como predictores de complicaciones de ruptura prematura de membranas según factores de riesgo. Es un estudio analítico, retrospectivo de corte transversal de todas las mujeres con embarazo único y RPM antes de las 37 semanas de gestación ingresadas en el hospital de la mujer Alfredo G. Paulson, de Guayaquil, Ecuador del 1 de enero al 31 de diciembre del 2019. El grupo de 20-40 años (53%) fue el más común (media: 19,46 $\pm$ 6,38), predominaron mujeres de raza mestiza (56%) con unión libre (44%), baja escolaridad (51%), nulíparas (26%), estado socioeconómico bajo (60%) y que tuvieron entre 3-5 control obstétricos (65%). El parto pretérmino (81%) y la infección posparto (62%) fueron las complicaciones más frecuentes. Se encontró asociación estadística en nivel socio económico bajo ($p=0,0001$), IVU ($p=0,0001$), nivel socioeconómico bajo ($p=0,001$), multiparidad ($p=0,002$), edad > 35 años ($p=0,01$), RPMP previa ($p=0,001$) y parto pretérmino previo ($p=0,0001$). Existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de gestantes con y sin complicaciones [proteína C reactiva ($p=0,001$), procalcitonina ($p=0,001$), y glóbulos blancos ($p=0,001$)]. Se concluye que los biomarcadores como la proteína C reactiva, procalcitonina y glóbulos blancos son excelentes predictores de

complicaciones maternas en mujeres con ruptura de membranas pretérmino.

PALABRAS CLAVE: ruptura prematura de membranas (PPROM), procalcitonina, proteína C reactiva y glóbulos blancos.

ABSTRACT

Premature rupture of the membranes is an important cause of prematurity and short- and long-term morbidity and mortality. Prenatal care is an important issue for specialists as they try to identify and reduce complications and their fatal consequences for mothers and the newborn. The objective of the study was to determine the usefulness of biomarkers as predictors of complications of premature rupture of membranes according to risk factors. This is an analytical, retrospective, cross-sectional study of all women with a single pregnancy and PROM before 37 weeks of gestation admitted to the Alfredo G. Paulson Women's Hospital in Guayaquil, Ecuador from January 1 to December 31, 2017. 2019. The group of 20-40 years (53%) was the most common (mean: 19.46 ± 6.38), women of mestizo race (56%) with free union (44%), low schooling (51 %), nulliparous (26%), low socioeconomic

status (60%) and who had between 3-5 obstetric controls (65%). Preterm delivery (81%) and postpartum infection (62%) were the most frequent complications. Statistical association was found in low socioeconomic level ($p=0.0001$), IVU ($p=0.0001$), low socioeconomic level ($p=0.001$), multiparity ($p=0.002$), age > 35 years ($p=0.01$), previous PROM ($p=0.001$) and previous preterm birth ($p=0.0001$). There is a statistically significant difference between the group of pregnant women with and without complications [C-reactive protein ($p=0.001$), procalcitonin ($p=0.001$), and white blood cells ($p=0.001$)]. It is concluded that biomarkers such as C-reactive protein, procalcitonin and white blood cells are excellent predictors of maternal complications in women with preterm rupture of membranes.

KEYWORDS: premature rupture of membranes (PPROM), procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells.

INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de las membranas pretérmino (RPMP) o antes del trabajo se define como la ruptura de las membranas fetales antes de las 37 semanas de gestación (1). Este importante problema obstétrico ocurre en aproximadamente el 3-4% de todos los embarazos y es directamente antecedente del 40% al 50% de todos los nacimientos pretérmino (2). Es una afección patológica que provoca el debilitamiento prematuro y la ruptura de las membranas fetales antes del inicio del trabajo de parto. La etiología es multifactorial e incluye factores como tabaquismo, bajo nivel socioeconómico, parto pretérmino previo, trastornos del tejido conectivo, cirugía cervical previa y, lo que es más importante, infección coriodecidual (3).

La ruptura prematura de las membranas en gestaciones menores de 37 semanas sigue siendo un problema obstétrico significativo que afecta al 3-4% de todos los embarazos y precede del 40% al 50% de todos los nacimientos pretérmino. Surge de vías complejas y multifacéticas (3; 1). Dado que alrededor de 560,000 neonatos nacen prematuramente cada año en los Estados Unidos (12.0% de todos los nacimientos), esto se correlaciona con aproximadamente 150,000 nacimientos pretérmino espontáneos que se complican por RPMP (2; 4).

Si bien hay varias pruebas disponibles para confirmar un diagnóstico de ruptura prematura de membranas post facto (aglutinación, pruebas de hehecho, nitrazina y Amnisure), no hay un método para predecir confiablemente la RPM (1). Este dilema se debe principalmente al hecho de que se desconocen las causas precisas o los factores de riesgo y las rutas que resultan en la ruptura de las membranas fetales. Esto cobra vital importancia al momento de diagnosticar las complicaciones secundarias a la ruptura, mediante la utilización de biomarcadores que ayuden en la toma de decisiones. La disponibilidad de biomarcadores que podrían predecir estos resultados adversos sería útil para guiar el manejo cuando la RPMP ocurre lejos del término. El conocimiento previo de estos resultados podría aumentar la conciencia y podría llevar a una decisión de proceder con el parto temprano si el manejo conservador estaba destinado a fracasar.

Los glóbulos blancos, proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina se encuentran entre los índices más estudiados para predecir complicaciones infecciosas e inflamatorias en mujeres con RPM. Sin embargo, cada uno de estos índices tiene resultados y valores predictivos variables (5). El recuento de glóbulos blancos tiene un valor limitado porque los cambios fisiológicos causados por el embarazo provocan un aumento de los glóbulos blancos y también está influenciado por la administración de esteroides (6). La utilidad de la concentración de la PCR materna está limitada debido al aumento tardío y su correlación con los cambios fisiológicos del embarazo.

La procalcitonina, como un reactante de fase aguda que se ha utilizado ampliamente como predictor de infección en varias condiciones. La PCT sérica materna no aumenta durante un embarazo normal sin complicaciones, manteniendo un nivel medio de 0,01 ng/ml (5). Aunque varios estudios han investigado su papel en la predicción de corioamnionitis en RPMP, los resultados son contradictorios. Se ha demostrado que está asociada con el aborto espontáneo y la sepsis neonatal junto con corioamnionitis con varios valores predictivos entre las mujeres con RPMP (7). Se requieren estudios complementarios y adicionales para comparar y evaluar el valor predictivo de la procalcitonina en comparación con otros parámetros como la PCR y los glóbulos blancos.

Para ser útil clínicamente, los marcadores predictivos de complicaciones perinatales deben discriminar entre aquellos que tendrán y no tendrán el resultado adverso, y estas diferencias deben ser evidentes antes de que ocurra el resultado. Por lo tanto, se requieren estudios complementarios y adicionales para comparar y evaluar el valor predictivo de la procalcitonina en comparación con otros biomarcadores como la PCR y el conteo de glóbulos blancos en poblaciones de gestantes que permita encontrar niveles séricos de corte del biomarcador para cada enfermedad y ajustado a las condiciones sociodemográficas y culturales del país.

El objetivo del presente estudio es determinar la utilidad de biomarcadores como predictores de complicaciones de ruptura prematura de membranas según factores de riesgo en pacientes del hospital de la mujer Alfredo G. Paulson durante el periodo 2019. Se evaluó los niveles de proteína C reactiva, procalcitonina y niveles de leucocitos maternos durante el manejo conservador de la ruptura prematura de membranas pretérmino para evaluar su cambio con la presencia de complicaciones obstétricas, las distribuciones relativas de estos parámetros en la circulación materna y su valor predictivo para resultados perinatales adversos.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es no experimental, analítico, retrospectivo y transversal, se ejecutó en el hospital de la mujer Alfredo G. Paulson, que es una institución de salud de nivel III de atención. La recolección de la información se realizó 1 de enero al 31 de diciembre del 2019. El universo está constituido por todas las pacientes con diagnóstico de ruptura prematura de membranas pretérmino que recibieron atención médica en el hospital de la mujer “Alfredo G. Paulson” desde el 1 de enero al 31 de diciembre del 2019. La muestra está representada por todos los pacientes del universo que cumplan con los criterios de inclusión del estudio. La muestra se dividirá en grupo 1 que estará constituido por las pacientes con RPM y complicaciones; y grupo 2 conformado por las pacientes con RPM sin complicaciones que se convertirá en el grupo de control.

Para la selección de las pacientes la RPM pretérmino se definió como la ruptura de las membranas amnióticas antes de las 37 semanas de gestación y antes del inicio del parto. Se incluyó las pacientes que fueron hospitalizadas con reposo y revisadas para el diagnóstico temprano de complicaciones obstétricas. El diagnóstico de RPM se confirmó por la presencia de acumulación vaginal de líquido amniótico y realizando pruebas de helecho y nitrazina durante un examen con espéculo. Se registraron sus características basales de la población, incluida la información demográfica, historia obstétrica, valores de parámetros hematológicos y serológicos, signos clínicos y finalización del embarazo.

Se midió el recuento de procalcitonina, PCR y leucocitos en suero para todas las mujeres el día de ingreso al hospital y el día anterior a la interrupción del embarazo. Para el presente estudio, un nivel sérico igual o superior a 2 ng/ml de procalcitonina se considerará aumentado. Para un diagnóstico definitivo de corioamnionitis, la placenta será enviada para su análisis patológico e histológico. El criterio para corioamnionitis patológica fue la presencia de neutrófilos en el corion y amnios.

Las mujeres del estudio se dividieron en dos grupos: las que presentaron complicaciones obstétricas y las que no. Las mujeres también se agruparon según el tipo de complicación presentada. Se crearon grupos de acuerdo si tienen o no una prueba de procalcitonina, PCR o glóbulos blancos alterados y se compararon entre los grupos. Se compararon los niveles promedios de procalcitonina, PCR y glóbulos blancos en plasma de las pacientes con RPMP y del grupo de mujeres gestantes sanas a término como grupo control. En el grupo RPMP, la presencia o ausencia de corioamnionitis histológica, parto pretérmino, infección neonatal u otra complicación se utilizaron como referencia para analizar los niveles de los biomarcadores. Para el análisis documental se emplearon bases de datos y repositorios reconocidos internacionalmente como Pubmed, Scopus, Scielo y Medline para buscar artículos científicos sobre biomarcadores en ruptura prematura de membranas complicada, se seleccionarán artículos publicados desde el 1 de enero del 2015 hasta el 30 de junio del 2020, de revisión narrativa, metaanálisis y libros de la especialidad, además no se realizará restricción de idioma. Se excluirán artículos que describan tratamiento. La estrategia de búsqueda se realizó mediante el empleo de los Medical Subject Headings (MeSH): “pregnancy complications” OR “infectious” OR “microbiology” OR “diagnosis” OR “chorioamnionitis” OR “biomarkers” OR

“predictive value of tests”; y los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) descritos como palabras clave: ruptura prematura de membrana, procalcitonina, proteína C reactiva y glóbulos blancos, biomarcadores.

Los criterios de inclusión fueron todas las pacientes con diagnóstico de ruptura prematura de membranas del hospital de la mujer Alfredo G. Paulson durante el periodo del 1 de enero al 31 de diciembre del 2019, mujeres diagnosticadas con ruptura prematura de membranas pretérmino (según el último período menstrual y el examen de ultrasonido del primer trimestre, mujeres con un embarazo único que fueron ingresadas en el centro de estudio, pacientes con periodo de gestación de 24 a 36 semanas, seguimiento mínimo de 6 meses por consulta externa y tener expediente clínico completo. Se excluyeron a las pacientes con antecedentes de cerclaje cervical en el embarazo reciente, separación placentaria, embarazo múltiple o placenta previa, pacientes con factores de riesgo para el parto pretérmino: diabetes gestacional, hipertensión gestacional y enfermedad cardíaca., pacientes con un feto con anomalías conocidas y mujeres menores de 16 años.

Todos los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico para las ciencias sociales o SPSS por sus siglas en idioma inglés (Statistical Package for the Social Sciences) versión 24.0 de IBM. Todos los datos categóricos se presentaron en forma de frecuencia o porcentaje, mientras que para los datos cuantitativos se emplearon medidas de tendencia central/dispersión como promedio y la desviación estándar. Se utilizó la prueba T Student para muestras independientes para comparar los datos entre dos grupos, cuando sean variables numéricas.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de cada prueba se calculó en relación con el diagnóstico obtenido de la histología placentaria o ecografía, que se considera el estándar de oro para el diagnóstico. El coeficiente κ se utilizará para comparar el valor predictivo de glóbulos blancos, PCR y procalcitonina. Se graficó la curva característica del operador receptor (ROC) para cada factor y se estimó el área bajo la curva (ABC). Se tomó un valor del ABC de 1 para indicar una prueba perfecta, un valor de más de > 0.9 para indicar una alta precisión y un valor de $0.7-0.9$ para indicar una precisión moderada. Se tomaron valores inferiores a 0.7 para indicar baja precisión. Además, un valor de $p < 0,05$ se considerará estadísticamente significativa.

La concordancia de diagnóstico entre los diferentes biomarcadores con los distintos tipos de complicaciones se determinó con el índice Kappa de Cohen, cuya interpretación se realizó en base a los siguientes criterios:

- Ínfima concordancia: $0,000-0,20$
- Escasa concordancia: $0,20-0,40$
- Moderada concordancia: $0,40-0,60$
- Buena concordancia: $0,60-0,80$
- Muy buena concordancia: $0,80-1,00$

RESULTADOS

Los resultados reportan un promedio de edad de 19,46 años con variabilidad de $\pm 6,38$ (DE), el grupo etario de 20-40 años fue el predominante con el 53% del total. Las mujeres de raza mestiza (56%) con unión libre (44%) fueron las más comunes (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de la población

Características basales	Frecuencia	Porcentaje
-------------------------	------------	------------

Grupos de edades	Media: 19,462	DE: $\pm$ 6,382
10-15 años	10	23%
16-19 años	8	19%
20-40 años	23	53%
41-50 años	2	5%
Raza		
Mestiza	24	56%
Blanca	11	26%
Negra	8	19%
Estado civil		
Soltera	14	33%
Unión libre	19	44%
Casada	10	23%
Total	43	100%

Fuente: Historia clínica

De las 43 mujeres con ruptura prematura de membranas pretérmino que participaron en el estudio, el 51% tenían baja escolaridad (educación primaria), con un bajo índice de estudios superior (9%). Las gestantes nulíparas (26%), con estado socioeconómico bajo (60%) y que tuvieron entre 3-5 control obstétricos predominaron en el estudio (Tabla 2).

Tabla 2. Características basales de la población

Características basales	Frecuencia	Porcentaje
Escolaridad		
Ninguna	10	23%
Primaria	22	51%
Secundaria	7	16%
Superior	4	9%
Estado socioeconómico		
\$ 250-400	26	60%
\$ 401-800	12	28%
> \$ 800	5	12%
Controles obstétricos		
< 3	11	26%
3 a 5	28	65%
> 5	4	9%
Paridad		
Nulípara	11	26%
Primípara	5	12%
Secundípara	9	21%
Multípara	18	42%
Total	43	100%

Fuente: Historia clínica

De las 43 mujeres con ruptura prematura de membranas pretérmino que participaron en el estudio, el 49% presentó complicaciones obstétricas en general, de las cuales las más comunes fueron el parto pretérmino (81%) y la infección posparto (62%) (Tabla 3).

Tabla 3. Complicaciones en gestantes con ruptura prematura de membrana

Complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
Presencia	21	49%
Ausencia	22	51%
Total	43	100%
Tipo de complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
Parto pretérmino	17	81%
Infección posparto	13	62%
Corioamnionitis	10	48%
Desprendimiento prematuro placenta	8	38%

Fuente: Historia clínica

Los factores de riesgo más frecuentes de complicaciones obstétricas en gestantes con ruptura prematura de membrana pretérmino fueron el nivel de estudio bajo (74%), infección de vías urinarias (63%) y el nivel socioeconómico bajo (49%). Las siguientes variables presentaron asociación estadísticamente significativa con la presencia de complicaciones: nivel de estudio bajo ($p=0,0001$), IVU ($p=0,0001$), nivel socioeconómico bajo ($p=0,001$), multiparidad ($p=0,002$), edad > 35 años ($p=0,01$), RPMP previa ($p=0,001$) y parto pretérmino previo ($p=0,0001$). Para el análisis de riesgo se realizó la comparación del grupo de gestantes que presentaron complicaciones versus el grupo de gestantes sin complicaciones obstétricas, para lo cual se procedió a dicotomizar las variables para un mejor manejo estadístico, obteniendo los siguientes resultados (Tabla 4):

La variable nivel de estudio bajo (32/74%) que se asoció significativamente con la presencia de complicaciones ($p=0,0001$), aumenta 6 veces el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas (OR: 6,932 IC 95%: 2,550-14,729) en comparación con el grupo de gestantes no complicadas. La variable infección de vías urinarias (27/63%) que se asoció significativamente con la presencia de complicaciones ($p=0,0001$), aumenta 4 veces el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas (OR: 4,027 IC 95%: 1,916-10,338) en comparación con el grupo de gestantes no complicadas.

La variable nivel socioeconómico bajo (21/49%) que se asoció significativamente con la presencia de complicaciones ($p=0,001$), aumenta 2 veces el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas (OR: 2,513 IC 95%: 1,093-8,751) en comparación con el grupo de gestantes no complicadas. La variable multiparidad (18/42%) que se asoció significativamente con la presencia de complicaciones ($p=0,002$), aumenta 3 veces el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas (OR: 3,877 IC 95%: 2,109-11,674) en comparación con el grupo de gestantes no complicadas. La variable edad > 35 años (15/35%) que se asoció significativamente con la presencia de complicaciones ($p=0,01$), aumenta 2 veces el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas (OR: 2,662 IC 95%: 2,001-9,433) en comparación con el grupo de gestantes no complicadas.

La variable RPMP previa (11/26%) que se asoció significativamente con la presencia de complicaciones ($p=0,001$), aumenta 3 veces el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas

(OR: 3,745 IC 95%: 1,988-10,612) en comparación con el grupo de gestantes no complicadas. La variable parto pretérmino previo (9/21%) que se asoció significativamente con la presencia de complicaciones ($p=0,0001$), aumenta 4 veces el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas (OR: 4,001 IC 95%: 2,745-12,619) en comparación con el grupo de gestantes no complicadas.

No se asociaron a riesgo de complicaciones obstétricas en gestantes con ruptura prematura de membranas pretérmino las siguientes variables: vaginosis bacteriana ($p=0,32$), nuliparidad ($p=0,5$) bajo peso materno ($p=0,1$), raza negra ($p=0,1$), incompetencia cervical ($p=0,2$) y el antecedente de cerclaje de cérvix ($p=0,1$).

Tabla 4. Factores de riesgo de complicaciones en gestantes con ruptura prematura de membrana

Tipo de factores de riesgo	f	%	(p)	Odd ratio
Nivel de estudio bajo	32	74%	0,0001	6,932 IC 95%: 2,550-14,729
IVU	27	63%	0,0001	4,027 IC 95%: 1,916-10,338
Nivel socioeconómico bajo	21	49%	0,001	2,513 IC 95%: 1,093-8,751
Multiparidad	18	42%	0,002	3,877 IC 95%: 2,109-11,674
Edad > 35 años	15	35%	0,01	2,662 IC 95%: 2,001-9,433
Vaginosis bacteriana	12	28%	0,32	N/S
Nuliparidad	11	26%	0,5	N/S
RPMP previa	11	26%	0,001	3,745 IC 95%: 1,988-10,612
Bajo peso	10	23%	0,1	N/S
Parto pretérmino previo	9	21%	0,0001	4,011 IC 95%: 2,745-12,619
Raza negra	8	19%	0,1	N/S
Incompetencia cervical	5	12%	0,2	N/S
Cerclaje cérvix	3	7%	0,1	N/S

Fuente: Historia clínica

Se realizó la comparación de los valores promedios de cada biomarcador en el grupo de gestantes con complicaciones y sin complicaciones obstétricas mediante la prueba T-student, evidenciando que el grupo complicaciones presentaba promedios significativamente más elevados de PCR (6,18), PCT (0,82) y GB (12.342,86) que el grupo sin complicaciones: PCR (2,76), PCT (0,40) y GB (8.657,32), demostrando que la elevación de estos parámetros en las gestantes determinan un impacto negativo sobre los resultados obstétricos, ya que existe una diferencia considerable entre ambos grupos ($p < 0,05$) (Tabla 5).

Se encontró diferencia estadísticamente significativa de cada biomarcador cuando se realizó el análisis estadístico con la prueba T-student entre ambos grupos de gestantes: proteína C reactiva ($p=0,001$), procalcitonina ($p=0,001$), y glóbulos blancos ($p=0,001$). Por lo tanto, se comprueba la hipótesis de la investigación que establece que “Los biomarcadores como la proteína C reactiva, procalcitonina y glóbulos blancos son predictores de complicaciones maternas en mujeres con ruptura de membranas pretérmino”, ya que la probabilidad obtenida del valor p fue $< 0,05$ cuando se compararon los valores promedios del grupo de complicaciones y sin complicaciones.

Tabla 5. Valor promedio de biomarcadores en gestantes con ruptura prematura de membranas y complicaciones

Biomarcador	Complicaciones	Sin complicaciones	p-valor
Proteína C reactiva (PCR)	6,18	2,76	0,001
Procalcitonina (PCT)	0,82	0,4	0,001
Glóbulos blancos (GB)	12342,86	8657,32	0,0001

Fuente: Historia clínica

Cuando se realizó el análisis estadístico de los biomarcadores con cada una de las complicaciones encontradas, se demostró que existe asociación significativa con valores de p inferiores al nivel de significancia empleado en el estudio ($p < 0,05$). El análisis de los biomarcadores en los grupos parto pretérmino y sin parto pretérmino demostró diferencia estadísticamente significativa: PCR ($p=0,001$), PCT ($p=0,001$) y GB ($p=0,0001$). El análisis de los biomarcadores en los grupos infección posparto y sin infección posparto demostró diferencia estadísticamente significativa: PCR ($p=0,0001$), PCT ($p=0,001$) y GB ($p=0,0001$).

El análisis de los biomarcadores en los grupos corioamnionitis y sin corioamnionitis demostró diferencia estadísticamente significativa: PCR ($p=0,001$), PCT ($p=0,0001$) y GB ($p=0,0001$). El análisis de los biomarcadores en los grupos desprendimiento prematuro de membranas y sin desprendimiento prematuro de membranas demostró diferencia estadísticamente significativa: PCR ($p=0,0001$), PCT ($p=0,0001$) y GB ($p=0,001$) (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis comparativo del promedio de biomarcadores según las complicaciones

Biomarcador	Valor promedio		p-valor
	Parto pretérmino (n=17)	Sin parto pretérmino (n=26)	
PCR	5,89	2,56	0,001
PCT	0,66	0,41	0,001
GB	11,741	8,553	0,0001
	Infección posparto (n=13)	Sin infección posparto (n=30)	
PCR	8,991	2,88	0,0001
PCT	0,88	0,49	0,001
GB	15,432	8,034	0,0001
	Corioamnionitis (n=10)	Sin corioamnionitis (n= 33)	
PCR	7,458	2,051	0,001
PCT	0,71	0,38	0,0001
GB	13,904	8,116	0,0001
	DPP (n=8)	Sin DPP (n=35)	
PCR	5,42	1,89	0,0001
PCT	0,74	0,35	0,0001
GB	11,385	6,099	0,001

Fuente: Historia clínica

La exactitud diagnóstica de cada biomarcador para predecir complicaciones fue evaluada con la determinación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y el área bajo la curva ROC (ABC) (Tabla 7).

Para la predicción de infección posparto (IPP), la PCR obtuvo una sensibilidad del 86,20% y especificidad del 81,80%. Esto significa que de cada 100 pacientes que dieron resultado positivo con el patrón de oro, la PCR detectó también como positivo (riesgo de IPP) al 86,20% y que de cada 100 pruebas que salieron negativas con el patrón de oro, la PCR detectó como negativas al 81,80%. El valor predictivo positivo de la PCR fue del 82,40%, que significa que de cada 100 pacientes que la PCR predijo infección posparto, el 82,40% realmente presentó IPP. El valor predictivo negativo obtenido fue del 85,50%, es decir que de cada 100 pruebas que salieron negativas con PCR, realmente negativas fueron el 85,50%.

Para la predicción de infección posparto, la PCT obtuvo una sensibilidad del 85,70% y especificidad del 88,40%. Esto significa que de cada 100 pacientes que dieron resultado positivo con el patrón de oro, la PCT detectó también como positivo (riesgo de IPP) al 85,70% y que de cada 100 pruebas que salieron negativas con el patrón de oro, la PCT detectó como negativas al 88,40%. El valor predictivo positivo de la PCT fue del 89,60%, que significa que de cada 100 pacientes que la PCT predijo infección posparto, el 89,60% realmente presentó IPP. El valor predictivo negativo obtenido fue del 90,10%, es decir que de cada 100 pruebas que salieron negativas con PCR, realmente negativas fueron el 90,10%.

Para la predicción de infección posparto, los GB obtuvieron una sensibilidad del 89,60% y especificidad del 90,90%. Esto significa que de cada 100 pacientes que dieron resultado positivo con el patrón de oro, la PCT detectó también como positivo (riesgo de IPP) al 89,60% y que de cada 100 pruebas que salieron negativas con el patrón de oro, la PCT detectó como negativas al 90,90%. El valor predictivo positivo de los GB fue del 92,60%, que significa que de cada 100 pacientes que los GB predijeron infección posparto, el 92,60% realmente presentó IPP. El valor predictivo negativo obtenido fue del 94,90%, es decir que de cada 100 pruebas que salieron negativas con PCR, realmente negativas fueron el 94,90%.

Similares resultados, se obtuvieron en el análisis estadístico de los biomarcadores con la variable corioamnionitis: PCR (sensibilidad 89,90%; especificidad 92,90%; VPP 94,10%; VPN 91,70%), PCT (sensibilidad 88,10%; especificidad 89,50%; VPP 90,20%; VPN 92,60%) y GB (sensibilidad 86,50%; especificidad 88,30%; VPP 95,40%; VPN 94,90%). Los resultados demostraron que la capacidad predictiva de los biomarcadores para detectar parto pretérmino y desprendimiento prematuro de membranas es moderadamente buena (capacidad predictiva > 80%).

El área bajo la curva ROC (ABC-ROC) se empleó para medir el rendimiento diagnóstico general y determinar la capacidad para discriminar entre sujetos con y sin complicaciones en particular. Los resultados demostraron mejores ABC cuando se analizaron los biomarcadores en gestantes que se complicaron con infección postparto (PCR=0,804; PCT=0,822 y GB=0,805) y corioamnionitis (PCR=0,827; PCT=0,812 y GB=0,866), considerándose pruebas moderadamente buenas para discriminar pacientes con alto y bajo riesgo de las complicaciones antes mencionadas. Se obtuvieron resultados levemente aceptables para predecir complicaciones en gestantes con parto pretérmino (PCR=0,723; PCT=0,782 y GB=0,794) y desprendimiento prematuro de membranas (PCR=0,648; PCT=0,795 y GB=0,757).

Tabla 7. Capacidad predictiva de los biomarcadores según el tipo de complicaciones

Complicación/ Biomarcador	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	ABC
Parto pretérmino					
PCR	76,20%	80,00%	83,40%	85,80%	0,723
PCT	82,80%	84,70%	87,60%	88,30%	0,782
GB	84,90%	86,20%	89,80%	90,0%	0,794
Infección posparto					
PCR	86,20%	81,80%	82,40%	85,50%	0,804
PCT	85,70%	88,40%	89,60%	90,10%	0,822
GB	89,60%	90,90%	92,60%	94,80%	0,805
Corioamnionitis					
PCR	89,90%	92,90%	94,10%	91,70%	0,827
PCT	88,10%	89,50%	90,20%	92,60%	0,812
GB	86,50%	88,30%	95,40%	94,90%	0,866
Desprendimiento prematuro de placenta					
PCR	74,80%	78,40%	81,60%	84,80%	0,648
PCT	82,70%	80,10%	83,90%	82,10%	0,795
GB	86,30%	84,50%	86,80%	89,50%	0,757

Fuente: Historia clínica

El empleo el índice Kappa de Cohen (IKC) para establecer el grado de concordancia diagnóstica de los diferentes biomarcadores. Cuando se analizó la variable parto pretérmino el IKC fue de 0,79 para la PCR, 0,87 para la PCT y de 0,88 para los GB, que significa buena y muy buena concordancia de los biomarcadores. Cuando se analizó la variable infección postparto el IKC fue de 0,81 para la PCR, 0,92 para la PCT y de 0,89 para los GB, que significa muy buena concordancia de los biomarcadores. De igual manera, la PCR, PCT y los GB proporcionaron muy buena concordancia diagnóstica en casos de corioamnionitis ($IKC > 0,90$). En el grupo con DPP, los tres biomarcadores presentaron buena concordancia ($PCR=0,69$; $PCT=0,76$; $GB=0,80$).

Tabla 8. Grado de concordancia diagnóstica de los biomarcadores según el tipo de complicaciones

Complicación/Biomarcador	Índice Kappa de Cohen	(p)
Parto pretérmino (n=21)		
Proteína C reactiva	0,79	0,001
Procalcitonina	0,87	0,001
Glóbulos blancos	0,88	0,0001
Infección posparto (n=17)		
Proteína C reactiva	0,81	0,001
Procalcitonina	0,92	0,0001
Glóbulos blancos	0,89	0,0001

Corioamnionitis (n=10)		
Proteína C reactiva	0,94	0,001
Procalcitonina	0,97	0,001
Glóbulos blancos	0,91	0,0001
Desprendimiento prematuro de placenta (n=8)		
Proteína C reactiva	0,69	0,001
Procalcitonina	0,76	0,0001
Glóbulos blancos	0,80	0,0001

Fuente: Historia clínica

DISCUSIÓN

La predicción y el diagnóstico temprano de complicaciones obstétricas en mujeres con RPMP es un tema controvertido, pero tiene un alto valor clínico para prevenir complicaciones maternas y fetales. En el presente estudio, se investigó el valor de la proteína C reactiva, procalcitonina y glóbulos blancos en la predicción de parto pretérmino, infección posparto, corioamnionitis y desprendimiento prematuro de membranas.

Esta investigación reporta predominio de gestantes con RPMP entre los 20-40 años de edad (53%), con una media de 19,4 ($\pm$ 6,38), siendo las mujeres de raza mestiza (56%), unión libre (44%), con baja escolaridad (51%) y de estado socioeconómico bajo (60%) el grupo característico. Bakar et al, reporta una media de edad de 20,1 años, lo cual es similar al resultado reportado, de igual manera Stepan et al, reporta una edad promedio de afectación de 18,5 $\pm$ 3,48 años, demostrado que las mujeres adultas jóvenes son el grupo poblacional más afectado con RPM. Solo un estudio, reporta un resultado diferente de edad promedio de 35,8 años desarrollado por Yagur Y en el año 2019.

Los estudios de Asadi et al y Oludag et al también reportan a la raza mestiza con el 62% y 52% como la más común entre las gestantes con RPMP, mientras que en los resultados de Stepan et al predominaron mujeres de raza blanca. Los estudios de Yagur (2019) y Bakar et al (2019) coinciden con los resultados de este estudio, demostrando un predominio en mujeres con baja escolaridad (66%) y baja condición socioeconómica (45%). Esto recalca la importancia de las características sociodemográficas de una población como factores de riesgo atribuibles para ruptura prematura de membranas y complicaciones subsecuentes.

El análisis de estimación de riesgo y de intensidad de asociación de las variables sociodemográficas y clínicas de la población, permitió demostrar la existencia de asociación estadísticamente significativa con la presencia de complicaciones de: nivel de estudio bajo ($p=0,0001$), IVU ($p=0,0001$), nivel socioeconómico bajo ($p=0,001$), multiparidad ($p=0,002$), edad > 35 años ($p=0,01$), RPMP previa ($p=0,001$) y parto pretérmino previo ($p=0,0001$). Estos resultados coinciden con los reportados por Asadi et al (45% y 22%), Oludag et al (33% y 28%) y Yagur Y (26% y 41%) que reportan la pobreza y el analfabetismo como factores agravantes en RPMP con valores de (p) inferiores al nivel de significancia estadística (< 5%).

La tasa de complicaciones obstétricas en gestantes con RPMP fue del 49%, resultado acorde a las tasas de 25-50% reportadas en la literatura mundial, como es demostrado en estudios de Asadi et al (45,3%), Oludag et al (29%) y Yagur Y (31%). El presente estudio reportó el parto pretérmino (81%) y la infección posparto (62%) como las complicaciones más frecuentes en la población analizada. Otros estudios reportan el PP y la IPP como complicaciones comunes en

mujeres con RPMP, pero en menor frecuencia que las reportadas en esta investigación [Asadi et al (35%); Oludag et al (22%) y Yagur Y (45%)]. La variabilidad se debe al efecto del tamaño de la muestra, que en este estudio es menor ($n=43$) que en los estudios mencionados anteriormente ($n=304$; $n=198$; $n=258$), lo cual no refleja totalmente la realidad de las patologías.

Se encontró que los niveles séricos maternos de PCR, PCT y GB antes de la interrupción del embarazo son la prueba más precisa para el diagnóstico de infección posparto y corioamnionitis entre las mujeres con RPMP ($p < 0,05$), mientras que para desprendimiento prematuro de membranas la PCR tiene menor precisión diagnóstica (S: 74,80%, E: 78,40%), en comparación con la PCT (S: 82,70%; E: 80,10%) y los GB (S: 86,30%; E: 84,50%). Asadi et al, coincide con estos resultados, quien expuso, que las gestantes con corioamnionitis tenían niveles de PCR, PCT y GB significativamente más altos tanto al ingreso ($p=0.004$) como antes de la interrupción del embarazo ($p < 0.001$) y con valores de sensibilidad y especificidad $> 90\%$. En general, todos los biomarcadores analizados presentaron valores $> 70\%$ en las pruebas de exactitud diagnóstica, lo cual indica que son predictores levemente precisos de parto pretérmino y desprendimiento prematuro de placenta y predictores moderadamente precisos para infección postparto y corioamnionitis entre las mujeres con RPM. Los resultados son consistentes con los de Stepan et al (S: 92%, E: 89%) y Bakar et al (S: 95% y E: 90%), que reportaron altos valores de sensibilidad y especificidad en cada uno de los biomarcadores en pacientes con infección posparto y corioamnionitis.

Los marcadores inflamatorios como PCR, PCT y GB en suero materno se han informado como los factores de diagnóstico potentes, en condiciones que generen una respuesta aguda. La respuesta inflamatoria varía según la causa de la enfermedad. Por ejemplo, el recuento de leucocitos se usa para la evaluación de infecciones microbianas, mientras que la PCR y la PCT se usan solo como marcadores de inflamación, que pueden no ser de naturaleza microbiana. Sin embargo, la evaluación continua de la cinética de los glóbulos blancos es importante para la toma de decisiones sobre el tipo de diagnóstico y tratamiento. Los presentes resultados sugirieron que la PCR y la PCT son marcadores más útiles que los glóbulos blancos en casos susceptibles a corioamnionitis (tienen mayor sensibilidad, especificidad, VPP y VPN).

Esta investigación sugiere que la PCR materna es un índice apropiado para predecir corioamnionitis aguda y un mejor predictor que el recuento de GB y PCT. Claramente, tanto la PCR como el recuento de leucocitos aumentan en condiciones inflamatorias inespecíficas; sin embargo, los resultados indicaron que la PCR podría ser un predictor más específico para el diagnóstico clínico diferencial de corioamnionitis en comparación con el recuento de leucocitos.

Los niveles séricos de PCR aumentan entre 4 y 6 horas después del inicio de la inflamación y tienen una vida media de 19 horas (14). En comparación con la PCR, la procalcitonina tiene una mejor especificación inductiva y de vida media: en otras palabras, aumenta más rápidamente y vuelve al rango normal más rápidamente; sin embargo, la procalcitonina debe medirse mediante inmunoensayo, lo que dificulta su evaluación (2). Estudios anteriores se han centrado en el uso de PCR y procalcitonina como elementos de respuesta inflamatoria, especialmente en infecciones bacterianas y la procalcitonina se considera un mejor marcador de infección bacteriana en comparación con PCR. De hecho, la PCR aumenta tanto en enfermedades

infecciosas (virales y bacterianas) como no infecciosas, mientras que la procalcitonina se considera un predictor más específico de infección bacteriana (15).

Hubo algunas limitaciones en el presente estudio, incluida la falta de cooperación del departamento de obstétrica en el envío de la placenta para estudios patológicos, lo que resultó en un tamaño de muestra más pequeño para corioamnionitis diagnosticada patológicamente. Además, de registros clínicos con información insuficiente en las evoluciones diarias, lo cual conlleva a un mayor tiempo de trabajo de campo para extraer toda la información de importancia disponible.

CONCLUSIONES

Las características más importantes de las gestantes con ruptura prematura de membranas del hospital de la mujer Alfredo G. Paulson durante el periodo 2019, incluyen mujeres de 20-40 años, de raza mestiza con unión libre, baja escolaridad, nulíparas, estado socioeconómico bajo y con 3-5 control obstétricos en general.

El parto pretérmino y la infección posparto fueron las complicaciones más frecuentes. Se encontró asociación estadística en nivel socio económico bajo, infecciones de vías urinarias, nivel socioeconómico bajo, multiparidad, edad > 35 años, RPMP previa y parto pretérmino previo con la presencia de complicaciones. El nivel de estudio bajo aumenta 6 veces el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas en comparación con el grupo de gestantes no complicadas. La infección de vías urinarias aumenta 4 veces el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas en comparación con el grupo de gestantes no complicadas.

El nivel socioeconómico bajo aumenta 2 veces el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas y la multiparidad aumenta 3 veces el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas en comparación con el grupo de gestantes no complicadas. La edad > 35 años aumenta 2 veces el riesgo de desarrollar complicaciones, la RPMP previa aumenta 3 veces el riesgo de desarrollar complicaciones y el parto pretérmino previo aumenta 4 veces el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas en comparación con el grupo de gestantes no complicadas.

Existe diferencia estadísticamente significativa de los niveles séricos de proteína C reactiva, procalcitonina, y glóbulos blancos entre el grupo de gestantes con y sin complicaciones, lo cual indica que la presencia de complicaciones obstétricas produce un impacto negativo sobre la concentración sérica de los biomarcadores.

Los resultados demostraron que la capacidad predictiva de la proteína C reactiva, procalcitonina y glóbulos rojos para detectar infección posparto, corioamnionitis, parto pretérmino y desprendimiento prematuro de membranas es moderadamente buena, ya que tienen valores moderadamente altos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

El rendimiento diagnóstico y la capacidad para discriminar entre sujetos con y sin infección posparto y corioamnionitis de la PCR, PCT y GB, es moderadamente bueno, ya que el área bajo la curva de estos biomarcadores es cercana al punto de la discriminación perfecta.

El rendimiento diagnóstico y la capacidad para discriminar entre sujetos con y sin parto pretérmino y desprendimiento prematuro de membranas de la PCR, PCT y GB, es levemente aceptable, ya que el área bajo la curva de estos biomarcadores está lejana al punto de la discriminación perfecta. Existe muy buena concordancia diagnóstica de la proteína C reactiva,

procalcitonina y glóbulos blancos en gestantes con ruptura prematura de membranas con parto pretérmino, infección posparto, corioamnionitis y desprendimiento prematuro de membrana.

REFERENCIAS

1. Alfirevic Z. (2017). Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008991.pub3>.
2. Asadi N. (2019). Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. Vol. 147(1):83-88. doi:10.1002/ijgo.12907.
3. Azria E. (2018). Prise en charge anténatale en cas de rupture prématurée des membranes avant la viabilité fœtale. *RPC Rupture prématurée des membranes avant terme CNGOF. Gynecol Obstet Fertil Senol*. Vol. 46(12):1076-1088. doi:10.1016/j.gofs.2018.10.023.
4. Bakar et al. (2019). Maternal serum procalcitonin levels in prediction of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Arch Med Sci* DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86191>.
5. Bendix J. (2015). Expectant management of PPROM and major complications before planned delivery: a retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol*. Vol. 35:570–7. <http://dx.doi.org/10.3109/01443615.2014.987114>.
6. Dayal S. (2020). Ruptura prematura de membranas. [Actualizado el 16 de diciembre de 2019]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 ene. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532888/>.
7. Etyang A. (2020). Maternal inflammatory markers for chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Syst Rev*. Vol. 9(1):141. doi:10.1186/s13643-020-01389-4.
8. Heng Y. (2015). Human cervicovaginal fluid biomarkers to predict term and preterm labor. *Front Physiol*. Vol. 6:151. doi:10.3389/fphys.2015.00151.
9. Hosny A. (2020). Risk factors associated with preterm labor, with special emphasis on preterm premature rupture of membranes and severe preterm labor. *J Chin Med Assoc*. Vol. 83(3):280-287. doi:10.1097/JCMA.000000000000243.
10. Liong et al. (2015). New biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labour in symptomatic pregnant women: a comparison with fetal fibronectin. *BJOG*. Vol. 122(3):370-379. doi:10.1111/1471-0528.12993.
11. Mercer et al. (2015). The antibiotic treatment of PPROM study: systemic maternal and fetal markers and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. Vol. 206(2):145.e1-145.e1459. doi:10.1016/j.ajog.2011.08.028.
12. Musilova et al. (2017). Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLoS One*. Vol. 12(8):e0182731. doi: 10.1371 / journal.pone.0182731 .
13. Musilova et al. (2017). Maternal white blood cell count cannot identify the presence of microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLoS One*. Vol. 12(12): e0189394. doi: 10.1371 / journal.pone.0189.

14. Oludag T. (2015). Value of maternal procalcitonin levels for predicting subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* Vol. 40(4):954-960. doi:10.1111/jog.12273.
15. Schmitz et al. (2018). Rupture prématurée des membranes avant terme : recommandations pour la pratique clinique du CNGOF — Texte court. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* Vol. 46(12):998-1003. doi:10.1016/j.gofs.2018.10.016.
16. Stepan M. (2016). Maternal Serum C-Reactive Protein in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *PLoS One.* Vol. 11(3):e0150217. doi:10.1371/journal.pone.0150217.
17. Tchirikov et al. (2018). Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med.* Vol. 46(5):465-488. do.
18. Theis et al. (2020). Microbial burden and inflammasome activation in amniotic fluid of patients with preterm prelabor rupture of membranes. *J Perinat Med.* Vol. 48(2):115-131. doi:10.1515/jpm-2019-0398.
19. Wheeler M. (2020). Premature Rupture of Membranes and Severe Weather Systems. *Front Physiol.* Vol. 11:524. doi:10.3389/fphys.2020.00524.
20. Yagur Y. (2019). Can we predict preterm delivery in patients with premature rupture of membranes?. *Arch Gynecol Obstet.* Vol. 300(3):615-621. doi:10.1007/s00404-019-05196-8.
21. Zhou et al. (2015). Risk factors for preterm premature rupture of membranes in Chinese women from urban cities. *Int J Gynaecol Obstet.* Vol. 127(3):254-259. doi:10.1016/j.ijgo.2014.06.020.