

ARTÍCULO ORIGINAL

1. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia, Hospital Dr. Mario Catarino Rivas, San Pedro Sula, Honduras
2. Departamento de Epidemiología, Hospital Dr. Mario Catarino Rivas, San Pedro Sula, Honduras
3. Asociación Científica de Estudiantes de Medicina, Universidad Católica de Honduras Campus San Pedro y San Pablo (ASOCEM UNICAH SPSP), San Pedro Sula, Honduras
4. Médico Especialista en Oncología, MSc en Bioética, PhD en Salud Pública, Liga Contra el Cáncer, San Pedro Sula, Honduras
5. Oncóloga Clínica, Jefa (Oncología Clínica) Liga Contra el Cáncer, Honduras
 - a. ORCID 0000-0003-4183-9104
 - b. ORCID 0000-0002-0540-8334
 - c. ORCID 0000-0003-4584-391X
 - d. ORCID 0000-0002-2894-1342
 - e. ORCID 0000-0002-5143-0727

Los autores declaran no poseer conflicto de interés

Trabajo presentado ante el comité de bioética de la Universidad Católica de Honduras, se obtuvo consentimiento informado por cada participante y por el Hospital Mario Catarino Rivas, en donde se realizó el estudio

El presente trabajo no ha sido financiado, los investigadores principales se encargaron de los gastos

Recibido: 10 agosto 2021

Aceptado: 16 octubre 2021

Publicación en línea: 9 Abril 2022

Correspondencia:

César Alas Pineda

Colonia Zerón, 12 Calle, 21 Avenida.

Boulevard hacia Hospital Mario Catarino Rivas, San Pedro Sula, Cortés, Honduras

+504 31846733

cesar_alas10@hotmail.com

Citar como: Zúñiga Girón L, Alas Pineda C, Ratliff Subillaga P, Ponce Barahona F, Bejarano S, Aeschlimann Canizales F, Murillo Guerrero D, Calix Cruz K, Valladares Flores M. Beta-gonadotropina coriónica humana cualitativa, herramienta diagnóstica de rotura prematura de membranas ovulares en Honduras. Rev Peru Ginecol Obstet. 2022;68(1). DOI: 10.31403/rpgo.v68i2402

Beta-gonadotropina coriónica humana cualitativa, herramienta diagnóstica de rotura prematura de membranas ovulares en Honduras

Qualitative human beta chorionic gonadotropin for the diagnosis of premature rupture of membranes in Honduras

Luis Zúñiga Girón, MD¹, César Alas Pineda, MD^{2,a}, Paola Ratliff Subillaga^{3,4,b}, Fanny Ponce Barahona^{3,4,c}, Suyapa Bejarano, MD, MSc, PhD^{5,d}, Fabio Aeschlimann Canizales^{3,4}, Daisy Murillo Guerrero^{3,4,e}, Kathia Calix Cruz^{3,4}, Mónica Valladares Flores^{3,4}

DOI: 10.31403/rpgo.v68i2402

RESUMEN

Objetivo. Analizar la beta gonadotropina coriónica humana (β -hCG) cualitativa como método diagnóstico de rotura prematura de membranas ovulares (RPM). **Métodos.** Estudio de casos y controles, prospectivo, con muestra no probabilística por conveniencia, de 90 mujeres entre 24 y 40 semanas de gestación divididas en dos grupos: grupo de estudio (45 pacientes con diagnóstico clínico de RPM) y grupo control (45 pacientes hospitalizadas sin RPM). Se realizó lavado o aspirado vaginal para determinar cualitativamente la β -hCG en kits comerciales de medición β -hCG con umbral de 25 mUI/mL, así también la prueba en papel de nitrazina. **Resultados.** La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la prueba de β -hCG-25 fueron 77,8% (IC95%, 63,7 a 87,5), 82,2% (IC95%, 68,7 a 90,7), 81,4% y 78,7%, respectivamente. La precisión diagnóstica fue de 80,0% (0,6 índice kappa Landis & Koch) versus 75,6% para la pH-metría con nitrazina. **Conclusiones.** La prueba cualitativa de β -hCG mostró un valor diagnóstico representativo y puede corroborar el diagnóstico temprano de RPM, recomendándola por ser una prueba simple, rápida, accesible y de bajo costo.

Palabras clave. Rotura prematura de membranas fetales, Gonadotropina coriónica humana de subunidad beta, Líquido amniótico, Complicaciones del embarazo.

ABSTRACT

Objective: To analyze qualitative human beta chorionic gonadotropin (β -hCG) as a diagnostic method for premature rupture of membranes (PROM). **Methods:** Prospective case-control study, with a non-probabilistic sample by convenience, of 90 women between 24 and 40 weeks of gestation divided into two groups: study group (45 patients with clinical diagnosis of PROM) and control group (45 patients hospitalized without PROM). Vaginal lavage or aspirate was performed to qualitatively determine β -hCG in commercial β -hCG measurement kits with threshold of 25 mUI/mL as well as nitrazine paper test. **Results:** The sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for the β -hCG-25 test were 77.8% (95% CI, 63.7-87.5), 82.2% (95% CI, 68.7-90.7), 81.4%, and 78.7%, respectively. Diagnostic accuracy was 80.0% (0.6 Landis & Koch kappa index) versus 75.6% for nitrazine pH-metry. **Conclusions:** The qualitative β -hCG test showed a representative diagnostic value and can corroborate the early diagnosis of PROM, recommending it as a simple, rapid, accessible and low-cost test.

Key words: Fetal membranes, premature rupture, Chorionic gonadotropin, beta subunit, human, Amniotic fluid, Pregnancy complications.

INTRODUCCIÓN

La rotura prematura de membranas ovulares (RPM) se define como la pérdida de continuidad de la membrana coriamniótica antes del inicio de trabajo de parto a término o pretérmino (PROM, por sus siglas en inglés) antes de las 37 semanas^(1,2). Su incidencia es del 10% de todos los embarazos^(3,4). Su etiología es multifactorial, pudiendo ser afectada por factores bioquímicos, fisiológicos, patológicos y ambientales^(5,6). La RPM conlleva a riesgos maternos y fetales en aproximadamente 8% de los casos⁽⁷⁾.



El cuadro clínico se caracteriza por salida de líquido amniótico sin contracciones⁽¹⁾. El diagnóstico de rotura espontánea de las membranas se realiza mediante la historia materna seguida de un examen con espéculo estéril que demuestre la presencia de líquido franco en el canal cervical; esto diagnostica el 90% de los casos^(1,8,9). Cuando no se observa claramente un charco de líquido amniótico, debe considerarse la posibilidad de realizar pruebas de IGFBP1 o PAMG-1, si se dispone de ellas⁽¹²⁾. De los estudios de laboratorio para diagnóstico, el estándar de oro para confirmar RPM es inyectar índigo carmín en el saco amniótico durante la amniocentesis y luego evaluar si hay algún líquido azul que se escapa visiblemente por el cuello uterino o se acumula en la bóveda vaginal, un método invasivo no recomendado para todas las pacientes⁽¹³⁾. Tradicionalmente, la pH-metría con prueba de nitrazina y la prueba del helecho (*fern test*) para visualizar la característica forma en 'hojas de helecho' del cloruro de sodio en líquido amniótico, han sido utilizadas como complementos diagnósticos en casos inciertos y poseen una sensibilidad de 42 a 81%^(7,8). Estas se ven limitadas por su cantidad de falsos negativos y positivos. Después de 48 horas de latencia de RPM, la prueba con nitrazina y la prueba del helecho muestran 9.4% y 13 a 30% de falsos negativos, respectivamente⁽⁷⁾. Otros métodos como los mencionados dependen también de la toma exitosa de la muestra^(1,10). No se ha identificado algún estudio que aborde específicamente la ecografía para determinar el volumen de líquido amniótico en mujeres que presentan una sospecha de RPM. El examen ecográfico que muestra el oligohidramnios puede ser útil para apoyar el diagnóstico clínico de la RPM⁽¹²⁾.

El diagnóstico de RPM se dificulta ante largos períodos de latencia o rotura discreta, debido a una escasa o intermitente descarga de líquido amniótico^(1,7,8). Su diagnóstico resulta crucial para la decisión de tratamiento, debido a que el 75% de gestaciones a término iniciarán trabajo de parto espontáneo en 24 horas y el 48% de gestaciones pretérmino lo iniciarán en 72 horas^(2,11).

Pese a la existencia de métodos diagnósticos alternativos no invasivos, como los mencionados anteriormente, se ha ampliado la búsqueda a una prueba de menor costo y fácil acceso con agentes bioquímicos variados a realizar en líquido amniótico

(7,8,14,15). Así se han estudiado agentes como la hormona gonadotropina coriónica humana subunidad β (β -hCG), una glicoproteína producida por el sincitiotrofoblasto presente en niveles de 2,000 a 70,000 mIU/mL en líquido amniótico, suero y orina materna^(7,9,14,16). La concentración normal de β -hCG en líquido amniótico en el primer trimestre puede ser de 37,9 mIU, en el segundo trimestre 9,5 mIU y en el tercer trimestre 6,3 mIU. En la RPM, la concentración media es de 342,28 mIU/mL. Como punto de corte para el diagnóstico de RPM en el segundo y tercer trimestres se ha establecido el valor de 17,1 mIU/mL⁽¹⁷⁾.

El análisis cuantitativo de β -hCG para RPM no resulta práctico^(1,18,19), pero cualitativamente los resultados sugieren rangos aceptables de sensibilidad y especificidad diagnóstica, mostrando que puede ser potencialmente un método más simple, fácil, rápido y económico^(8,14,20,21). Este estudio, pretende analizar cualitativamente la β -hCG en lavado vaginal como herramienta confirmatoria diagnóstica de embarazadas con RPM, con un nivel de corte de 25 mIU/mL.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional analítico, tipo casos y controles, en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Dr. Mario Catarino Rivas (HMCR), San Pedro Sula, Honduras, durante noviembre del año 2017 hasta junio del año 2019. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia. Se incluyeron 90 pacientes embarazadas, entre 24 y 40 semanas de gestación, divididas en dos grupos. El grupo A (casos), estuvo conformado por 45 pacientes diagnosticadas clínicamente con RPM tras la observación de líquido en vagina en el canal cervical, mediante especuloscopia realizada por el ginecobstetra, complementado con un pH alcalino en la prueba de nitrazina. El grupo B (controles) se conformó con 45 pacientes con membranas íntegras hospitalizadas que cumplieron los mismos criterios de inclusión y exclusión.

Se excluyeron pacientes con edad cronológica menor de 13 años y mayor de 45 años, dilatación cervical uterina mayor a 0 cm, u orificio cervical externo permeable con pérdida de su integridad, ausencia del tapón mucoso cervical, amenaza o trabajo de parto pretérmino, empleo de duchas vaginales, y sangrado vaginal.



Se diseñó una ficha que incluyó datos personales de la historia clínica (edad), antecedentes gineco-obstétricos (gestas, partos, cesáreas, abortos, fecha de última menstruación, fecha probable de parto), control prenatal (Sí/No) y número de controles prenatales, edad gestacional por fecha de última menstruación o ultrasonido del primer trimestre de embarazo, resultados de la tira de nitrazina y prueba β -hCG cualitativa en el fluido vaginal.

El diagnóstico de rotura prematura de membrana se estableció en aquellas pacientes que tuvieron salida franca de líquido amniótico en el canal cervical mediante especuloscopia. Previa firma de consentimiento informado, se procedió a la obtención de la muestra, mediante espéculo estéril en vagina y realizándose aspirado vaginal con una jeringa de 10 mL o lavado vaginal con 1 mL de solución salina, en caso que la cantidad de líquido amniótico fuera escaso. Se colocaron cinco gotas de la muestra en el kit comercial de prueba de embarazo con umbral de 25 mUI/mL. Los resultados se anotaron como positivos o negativos según las indicaciones del fabricante. El líquido restante se roció en una tira de nitrazina para la pH-metría. Tanto la prueba cualitativa de β -hCG como la prueba de papel de nitrazina fueron aplicadas a ambos grupos.

Los datos fueron ingresados a una tabla de co-tejo, en el programa IBM SPSS versión 25.0. El análisis descriptivo de las variables numéricas se evaluó con los supuestos de normalidad y luego se describieron mediante la mediana y los rangos intercuartiles, las variables categóricas, analizando porcentajes y frecuencias. Las comparaciones entre resultados de prueba cualitativa de β -hCG y tiras de nitrazina en pacientes que presentaban RPM y el grupo control se realizaron empleando chi cuadrado de Pearson (X^2). Para la obtención de los parámetros se utilizó análisis de pruebas diagnósticas, según el estándar de oro (evidencia franca de salida de líquido amniótico). Se eligieron los siguientes parámetros: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), precisión diagnóstica (PD) e índice kappa (criterios de Landis & Koch); a todos los anteriores se les calcularon los intervalos de confianza (IC) a 95%. Para la estadística analítica, se consideró una $p < 0,05$ como valor estadísticamente significativo.

Con relación a los aspectos éticos, este estudio se llevó a cabo conforme a las buenas prácticas clínicas derivadas de la conferencia Internacional de Armonización, además de cumplir todas las leyes institucionales vigentes. Contó con la aprobación del comité de ética institucional de la Universidad Católica de Honduras con # COM-2017-004. Todas las pacientes dieron su consentimiento firmado para participar.

RESULTADOS

Las características clínicas y ginecológicas de casos y controles se presentan en la Tabla 1. La edad cronológica de los casos fue levemente mayor en los controles que en los casos (2,1 años). La diferencia en la edad gestacional de ambos grupos fue de 0,5 semana. Comparado a los controles, hubo una mayor incidencia de gestas a término en los casos, así como de realización de control prenatal y ultrasonido.

La mediana de edad del estudio fue de 25 años [IQR, 20 a 29], con un rango que oscila con una edad mínima de 18 años y máxima de 43 años. La mediana de edad gestacional, al momento del estudio fue de 32,1 semanas [IQR, 23,3 a 24,9]. El 94,4% de las embarazadas tenía un embarazo pretérmino (85) y 5,6% a término (5). El 95,6% de pacientes había asistido a controles prenatales (86), con una mediana de 4 [IQR, 3 a 6] controles por paciente. Se evaluó la integridad del líquido en la bolsa amniótica mediante ultrasonido en 65,6% de las pacientes (59). Tabla 1.

La β -hCG cualitativa de fluido vaginal fue positiva en 77,8% de las pacientes del grupo A (35) y 17,8% del grupo B (8). El 22,2% (10) de las pruebas fueron falsas negativas ($p < 0,001$) (tabla 2). La prueba de papel de nitrazina fue positiva en el 84,4% de pacientes del grupo A (38) y 33,3% del grupo control (15), resultando en 15,6% falsas negativas (7) ($p < 0,001$).

La sensibilidad de la prueba cualitativa de β -hCG fue de 77,8% (IC95%, 63,7 a 87,5), la especificidad de 82,2% (IC95%, 68,7 a 90,7), valor predictivo positivo (VPP) de 81,4% (35/43), valor predictivo negativo (VPN) de 78,7% (37/47) y una precisión diagnóstica de 80,0% para RPM (índice kappa Landis & Koch 0,6) versus una de 75,6% para la pH-metría en la prueba de papel de nitrazina (tabla 3).



TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y GINECOLÓGICAS DE PACIENTES PARA PRUEBA COMPARATIVA DE B-HCG CUALITATIVA COMO MARCADOR DE ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS OVULARES SEGÚN GRUPO A Y B.

Características clínicas y ginecológica	Grupo A (RPM)	Grupo B (Controles)	Total	Valor p *
Edad en años, media	24,9 ± 6,1	27,0 ± 6,8	25,9 ± 6,5	0,518
Edad gestacional, media	31,7 ± 3,7	32,2 ± 3,6	31,9 ± 3,6	0,911
Gestas, media	2,5 ± 1,5	3,5 ± 2,4	2,9 ± 2,0	0,011
Pretérmino	44 (48,9)	41 (45,6)	85 (94,4)	-
Término	1 (1,1)	4 (4,4)	5 (5,6)	-
Realización de control prenatal	-	-	-	-
Sí	44 (48,9)	42 (46,7)	86 (95,6)	-
No	1 (1,1)	3 (3,3)	4 (4,4)	-
N° controles prenatales, media	4,0 ± 2,0	4,7 ± 2,2	4,3 ± 2,1	0,844
Realización de ecografía	-	-	-	-
Sí	32 (35,6)	27 (30,0)	59 (65,6)	-
No	13 (14,4)	18 (20,0)	31 (34,4)	-

* Prueba de Levene (homogeneidad de varianzas)

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES EN GRUPO A (DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE RPM) Y GRUPO B (CONTROLES) SEGÚN PRUEBA DE B-HCG CUALITATIVA DE LÍQUIDO VAGINAL Y TIRAS DE NITRAZINA.

Prueba diagnóstica n (%)	Grupo A (RPM) † n= 45	Grupo B (Controles)n=45	Total	Valor p ‡
β-hCG cualitativa *				
Positiva	35 (77,8)	8 (17,8)	43 (47,8)	<0,001
Negativa	10 (22,2)	37 (82,2)	47 (52,2)	
Prueba de nitrazina				
Positiva	38 (84,4)	15 (33,3)	53 (58,9)	<0,001
Negativa	7 (15,6)	30 (66,7)	37 (41,1)	

* β-hCG= Prueba cualitativa de subunidad beta de gonadotropina coriónica humana con punto de corte de 25 mUI/ml

† RPM=Rotura prematura de membranas ovulares

‡ Chi cuadrado de Pearson (X²) con nivel de significancia de p=0,05

TABLA 3. EFICACIA DE TIRAS DE NITRAZINA Y MEDICIÓN CUALITATIVA DE B-HCG EN RELACIÓN CON EL ESTÁNDAR DE ORO (EVIDENCIA CLÍNICA DE SALIDA DE LÍQUIDO AMNÍOTICO) PARA LA DETECCIÓN DE RPM.

Estándar de oro		PP‡	PN§	Sens+	Espe+	VPP+	VPN+	PD+	Kappa
Positivo	Negativo	Nitrazina Pos	Nitrazina Neg	84,4% (71,2-92,3)	66,7% (52,1 a 78,6)	71,7% (58,4 a 82,0)	81,1% (65,8 a 90,5)	75,6% (65,8 a 83,3)	0,51
45	45	53	37						
Positivo	Negativo	β-hCG Pos	β-hCG Neg	77,8% (63,7 a 87,5)	82,2% (68,7 a 90,7)	81,4% (67,4 a 90,3)	78,7% (65,1 a 88,0)	80,0% (70,6 a 86,9)	0,6
45	45	43	47						

*Los valores en cruces representan intervalos de confianza del 95%. PP‡ = prueba positiva, PN§ = prueba negativa, Sens+ = sensibilidad, Espe+ = especificidad, VPP+ = valor predictivo positivo, VPN+ = valor predictivo negativo, PD+ = Precisión diagnóstica; Kappa = interpretación kappa (Criterios de Landis & Koch): <0,0 pobre (poor), 0,01 a 0,20 leve (slight), 0,21 a 0,40 aceptable (fair), 0,41 a 0,60 moderada (moderate), 0,61 a 0,80 considerable (substantial), 0,80 a 1,0 casi perfecta (almost perfect).

DISCUSIÓN

Se encontró una sensibilidad de 77,8%, especificidad de 82,2%, VPP de 81,4% y VPN de 80% con un valor de corte de 25 mUI/mL. Otros estudios con el mismo valor de corte obtuvieron una sensibilidad del 44,4%, 87,7% y 93,41%, especificidad del 87,1%, 100% y 73,81%, valor predictivo positivo del 66,6%, 100% y 79,44% y valor predictivo negativo de 72,9%, 65% y 91,18%, respectivamente^(7,17,18). Bufalino G y col. (2003), en su estudio con 120 participantes con valor de corte en 17,1 mUI/mL, encontraron valores de sensibilidad de 98,3%, especificidad de 93,3%, valor de predicción positivo 93,6% y valor de predicción negativo 98,5%⁽²²⁾. Kim Y y col. (2005) en otro estudio comparativo de 120 pacientes con un valor de corte de 39,8 mUI/mL, determinaron la sen-

sibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo en 95,5%, 94,7%, 91,3% y 97,3%, respectivamente⁽¹⁰⁾. Finalmente, el estudio con el valor de corte más alto (100 mUI/mL), realizado por Urdaneta A y col. (2014), presentó valores con una sensibilidad del 97,0% (IC 95%; 92,5 a 99,1%), especificidad del 51,1% (IC 95%; 42,3 a 59,8%), valor predictivo positivo del 66,5% (IC 95%; 59,4 a 73,0%) y valor predictivo negativo del 94,5% en 270 pacientes⁽⁸⁾.

Se ha mostrado una diferencia relevante entre las concentraciones de hCG en el diagnóstico de RPM en el segundo y tercer trimestre, aconteciendo en propuestas de distintos valores de corte⁽¹⁹⁾. La variabilidad en los valores de corte, sensibilidad, especificidad, y valores predictivos para β-hCG en el líquido vaginal podrían deber-



se a la diferencia en el número de muestras estudiadas y criterios de inclusión considerados.

Pese a ser una de las patologías más comunes en la obstetricia, una intervención oportuna en la rotura prematura de membranas puede verse limitada por incapacidad de diagnosticarla debido a la cantidad de falsos negativos y falsos positivos con las herramientas diagnósticas tradicionales, que resultan en un diagnóstico erróneo o retardado⁽¹⁸⁾. Un diagnóstico equívoco conlleva a intervenciones innecesarias como hospitalizaciones, antibioticoterapia e inducción de trabajo de parto, a realizarse únicamente en RPM a término^(1,2). Si el trabajo de parto no es inducido, 60 a 70% de estos comienzan trabajo de parto espontáneamente en un período de 24 horas y casi el 95% lo hará en menos de 72 h⁽⁶⁾. Por otro lado, el subdiagnóstico conlleva a complicaciones como parto pretérmino y coriamnionitis⁽¹⁾.

La medición de β -hCG cualitativa es la herramienta más simple y práctica, pudiendo usarse en las emergencias de la mayoría de establecimientos de salud⁽²³⁾. Dentro de otras potenciales ventajas, se ha visto involucrada en la predicción de partos prematuros, debido a un nivel vaginal significativamente más alto en pacientes sometidas a parto prematuro sin RPM que en pacientes con partos a término^(10,24,25). Además, la obtención de líquido amniótico de forma no invasiva mediante un kit de β -hCG comercial podría incluso permitir la evaluación de pacientes con oligohidramnios severos en los que no es posible la amniocentesis, con una tasa de detección confiable^(4,10,14).

Se debe considerar el tamaño de la muestra y no generalizar estos resultados a las características nacionales; y que no se sienta una prueba cualitativa de embarazo específica del mercado, pero sí se establece un punto de corte. Aún con los resultados estadísticamente significativos, consideramos que es necesario futuros estudios que incluyan una muestra mayor y la oportunidad de incluir nuevas variables y correlaciones para validar sistemáticamente la medición.

En conclusión, la prueba cualitativa de β -hCG muestra un valor diagnóstico importante y puede corroborar el diagnóstico temprano de RPM, siendo un examen simple, rápido y accesible. Este estudio no pretende establecerlo como método único de diagnóstico, sino como una

prueba presuntiva para ser utilizada en localidades donde no se tenga acceso a la totalidad de pruebas complementarias para realizar el diagnóstico certero de RPM. La prueba cualitativa de β -hCG, dada su practicidad, ventaja y fácil acceso, es una herramienta útil de detección de RPM en cualquier parte del territorio nacional donde no se cuente con un servicio de ginecología y obstetricia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azam A, Husnain H MI. Premature rupture of membranes: Diagnostic accuracy of β -hCG test in vaginal washings taking amniotic fluid pooling as gold standard of diagnosing PROM. *Prof Med J*. 2018;25(2):168–72.
2. Ruanphoo P, Phupong V. Evaluation of the performance of the insulin-like growth factor-binding protein-1/alpha-fetoprotein test in diagnosing ruptured fetal membranes in pregnant women. *J Perinatol*. 2015;35(8):558–60. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.6>
3. Abdelazim I, Al-Sherbeeny M, Ibrahim M, Fahmy A, Rabei N, Khalifa AA. Insulin-like growth factor binding Protein-1/alpha-fetoprotein versus placental alpha microglobulin-1 for diagnosis of premature fetal membranes rupture. *Acta Medica Int*. 2016;3(1):69. DOI: 10.5530/ami.2016.1.15
4. Lee S, Romero R, Shin J, Chaemsaitong PKJ YB. A transcervical amniotic fluid collector: a new medical device for the assessment of amniotic fluid in patients with ruptured membranes. *J Perinat Med*. 2015;43(4):381–9. doi: 10.1515/jpm-2014-0276.
5. López-Osma FA, Ordoñez-Sánchez SA. Rotura prematura de membranas fetales: de la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2006;57(4):279–90.
6. Koch M, Seltzer P, Pezzini A DM. Rotura prematura de membranas. *Rev posgrado VIa Cátedra Med*. 2008;182.
7. Buziquia C, Shozo N, Nery L, Polato A, Yurie L, Getirana R et al. Qualitative determination of human chorionic gonadotropin in vaginal washings for the early diagnosis of premature rupture of fetal membranes. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2017;39(07):317–21. doi: 10.1055/s-0037-1603939
8. Urdaneta-García A, Reyna-Villasmil E, Mejía-Montilla J, Torres-Cepeda D, Santos-Bolívar J, Reyna-Villasmil N, et al. Gonadotropina coriónica en flujo vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2014;79(6):502–7. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262014000600007>
9. Bahasadri S, Kashanian M, Khalili S. Evaluation of vaginal fluid β -human chorionic gonadotrophin for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(4):777–82. DOI: 10.1111/jog.12012
10. Kim YH, Park YW, Kwon HS, Kwon JY, Kim BJ. Vaginal fluid β -human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(8):802–5.
11. Abbas A, El-Shorbagy S, El-Bandary A E-AA. Evaluation of vaginal fluid β -human chorionic gonadotropin for diagnosis



- of premature rupture of membranes. *Med J Cairo Univ.* 2018;86(March):597-603.
12. RCOG Green-top Guideline No. 73. *R Coll Obstet Gynaecol.* 2019;73:153-66.
 13. Rogers LC, Scott L, Block JE. Accurate point-of-care detection of ruptured fetal membranes: improved diagnostic performance characteristics with a monoclonal/polyclonal immunoassay. *Clin Med Insights Reprod Heal.* 2016;10:CMRH. S38386. doi: 10.4137/CMRH.S38386
 14. Temel O, Çöğendez E, Selçuk S, Asoğlu MR, Kaya E. β -human chorionic gonadotropin assay in vaginal washing fluid for the accurate diagnosis of premature rupture of membranes during late pregnancy. *J Turkish Ger Gynecol Assoc.* 2013;14(4):201-4. doi: 10.5152/jtgga.2013.65624
 15. Remberto L, Bustos A, Aguíñiga GR, Virgen R, Morales P. Sensibilidad y especificidad de la detección cualitativa de β -hCG en el lavado cervicovaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas. *Arch Inv Mat Inf.* 2013;V:41-6.
 16. Barooti E, Darvish S, Kariman N, Yazdanpanah G. Comparison of human chorionic gonadotropin test and amniure test for diagnosis of premature rupture of membrane. *Med Lab J.* 2019;13(1):28-32. DOI: 10.29252/mlj.13.1.28
 17. Martínez JJR, López JAS, López RA, Benavides JLI. Comparación entre dos pruebas diagnósticas de rotura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex.* 2012;80(3):195-200.
 18. Méndez-González JA, Aguirre-Ramos G, Álvarez-Valero R, Velázquez-Magaña M, Rojas-Poceros G. Hormona gonadotropina coriónica humana vaginal versus cristalografía y papel de nitrazina para el diagnóstico de rotura prematura de membranas. *Anales médicos (México, D.F.).* 2007;52(1):22-6.
 19. Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 1997;89(2):261-4.
 20. Ni CY, Jia WX, Yi WM, Feng LH, Yu LZ. Practicability of using vaginal fluid markers in detecting premature rupture of membranes. *Ann Clin Biochem.* 2003;40(5):542-5.
 21. Ghasemi M, Jaami R, Alleyassin A, Ansarimoghaddam A. The value of urea, creatinine, prolactin, and beta sub-unit of human chorionic gonadotropin of vaginal fluid in the diagnosis of premature preterm rupture of membranes in pregnancy. *Turkish J Obstet Gynecol.* 2016;13(2):62-6. doi: 10.4274/tjod.48902
 22. Bufalino G, Aponte A, García BF, Fabrega R PC. β -hCG en fluidos vaginales como marcador de rotura prematura de membranas. *Rev Obs Ginecol.* 2003;63(4):181-6.
 23. Carranza Lira S, Negrete López M, Quinzanos Fresnedo C, Leños Miranda A. Utilidad de la detección cualitativa de hCG en el lavado cervicovaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex.* 2009;77(3):142-6.
 24. Eldaly A, Omran E, Youssef MA, Abdallah A, Metwally A, Haggag H, et al. Use of beta subunit of human chorionic gonadotropin assay as a diagnostic tool for prelabor rupture of membranes. *J Matern Neonatal Med [Internet].* 2019;32(12):1965-70. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1422712>
 25. Esim E, Turan C, Unal O, Dansuk R CB. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of beta-hCG in vaginal washing fluid. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol.* 2003;107(1):37-40.