



**UNIVERSIDAD DE CUENCA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CENTRO DE POSGRADOS**

**POSGRADO EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE LA EFICACIA DEL AMNISURE® EN  
COMPARACIÓN CON LA CRISTALOGRAFÍA PARA EL DIAGNÓSTICO  
DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS SUBCLÍNICA**

**Tesis previa a la obtención del  
Título de especialista en Ginecología y Obstetricia**

**AUTORA:** Md. Paola Cumandá Álvarez Sacoto

**DIRECTOR:** Dr. Luis Fernando Moreno Montes

**ASESOR:** Dr. Carlos Eduardo Arévalo Peláez

**Cuenca – Ecuador**

2016



## RESUMEN

### Introducción

La Ruptura prematura de membranas sucede en el 8% de los embarazos a término y el 30 a 40% de los, pretérmino. Las consecuencias de esta patología son muy serias, tanto para la madre como para el producto.

### Objetivo

Determinar la eficacia del AmniSure© en comparación con la Cristalografía para el diagnóstico de Ruptura prematura de membranas subclínica en las gestantes que acudieron a los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga, durante el 2014-2015.

### Material y métodos

Se realizó una validación de prueba diagnóstica en 130 pacientes. El tamaño de la muestra se calculó con la sensibilidad del 97% para el AmniSure© y el del 84% de la Cristalografía, y se aplicó la prueba de McNemar. Los datos se obtuvieron por entrevista directa, y se analizó con el Software SPSS versión 15.

### Resultados

La edad mínima fue 13 años, la máxima 40 y la mediana 25. La mediana de edad gestacional, 36 semanas. El 43,8% tuvieron Ruptura de membranas antes de las 37 semanas de gestación, y el 56,2% entre las 37 y 42. El 14,6% tenían diagnóstico previo de Ruptura prematura de membranas. La sensibilidad del AmniSure© fue 89%, la especificidad 78%, el coeficiente de probabilidad positivo 41,4%, el coeficiente de probabilidad negativo 14%, el valor predictivo positivo 53% y valor predictivo negativo 96%.

### Conclusión

El AmniSure© es una prueba válida para diagnóstico de Ruptura prematura de membranas.

**Palabras Claves:** AMNISURE ©, CRISTALOGRAFIA, RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS.



---

## ABSTRACT

### Introduction

Premature rupture of membranes happens in 8% of pregnancies to term and 30-40% of preterm. The consequences of this disease are very serious for both mother and the product of pregnancy.

### Objective

Determine the effectiveness of AmniSure © compared to Crystallography for diagnosing subclinical Premature rupture of membranes in pregnant women attending hospitals Vicente Corral Moscoso and José Carrasco Arteaga during 2014-2015.

### Material and methods

Diagnostic test validation was performed in 130 patients. The sample size was calculated with the sensitivity of 97% for AmniSure © and 84% of crystallography, and the McNemar test was applied. The data were obtained by direct interview, and analyzed with SPSS version 15 software.

### Results

The minimum age was 13 years, the maximum 40 and the median 25. The median gestational age of 36 weeks. 43.8% had rupture of membranes before 37 weeks gestation, and 56.2% between 37 and 42. 14.6% had a previous diagnosis of premature rupture of membranes. © AmniSure sensitivity was 89%, specificity 78%, the positive likelihood ratio 41.4%, the negative likelihood ratio 14%, 53% positive predictive value and negative predictive value 96%.

### Conclusion

The AmniSure © is a valid test for the diagnosis of premature rupture of membranes.

**Keywords:** AMNISURE ©, CRYSTALLOGRAPHY, PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES.

**ÍNDICE**

	Página
RESUMEN .....	2
ABSTRACT .....	3
<b>CAPÍTULO I</b> .....	<b>10</b>
1.1 Introducción.....	10
1.2 Planteamiento del problema .....	11
1.2 Justificación.....	13
<b>CAPÍTULO II</b> .....	<b>15</b>
2.1 Fundamento teórico .....	15
<b>CAPÍTULO III</b> .....	<b>25</b>
3.1 Hipótesis .....	25
3.2 Objetivo General .....	25
3.3 Objetivos Específicos.....	25
<b>CAPÍTULO IV</b> .....	<b>26</b>
4. Métodos y técnicas .....	26
4.1 Tipo de estudio .....	26
4.2 Área de estudio.....	26
4.3 Población de estudio.....	26
4.4 Muestra .....	27
4.5 Unidad de análisis y observación.....	27
4.6 Operacionalización de variables .....	27
4.7 Criterios de inclusión.....	29
4.8 Criterios de exclusión.....	29
4.9 Procedimientos y técnicas de recolección de datos .....	30
4.10 Plan de análisis.....	31
4.11 Aspectos éticos.....	32



---

<b>CAPÍTULO V</b> .....	33
5. Resultados .....	33
<b>CAPÍTULO VI</b> .....	38
6. Discusión .....	38
<b>CAPÍTULO VII</b> .....	42
7.1 Conclusiones.....	42
7.2 Recomendaciones .....	43
8. Referencias bibliográficas .....	44
9. <b>ANEXOS</b> .....	49



## RESPONSABILIDAD

Yo, Md. Paola Cumandá Álvarez Sacoto, autora de la tesis: Eficacia del AmniSure© en comparación con la Cristalografía para el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas Subclínica en las gestantes que acuden a los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga durante el 2014-2015, certifico que todas las ideas, criterios, opiniones, afirmaciones, análisis, interpretaciones, conclusiones, recomendaciones, y demás contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 22 de Febrero del 2016

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Paola Cumandá Álvarez Sacoto'.

Md. Paola Cumandá Álvarez Sacoto

CI 0301626263



## DERECHO DE AUTOR

Yo, Md. Paola Cumandá Álvarez Sacoto, autora de la tesis: Eficacia del AmniSure© en comparación con la Cristalografía para el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas Subclínica en las gestantes que acuden a los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga durante el 2014-2015, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este, requisito para la obtención de mi título de Especialista en Ginecología y Obstetricia. El uso que la Universidad de Cuenca hiciera de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autora.

Cuenca, 22 de Febrero del 2016

Md. Paola Cumandá Álvarez Sacoto

CI 0301626263



## AGRADECIMIENTO

El amor recibido la dedicación y la paciencia de mis Padres es único y se ve reflejada en mi Felicidad, quiero agradecer primero a Dios por la vida de mis padres, también porque cada día bendice mi vida con la hermosa oportunidad de estar y disfrutar junto a las personas que amo, gracias a mis Padres por permitirme conocer a Dios y saber de su infinito amor, por ser los principales promotores de mis sueños, por confiar y creer en mí, gracias a mis hermanos por su apoyo y amor incondicional. Gracias a toda mi familia y amigos que estuvieron a mi lado y contribuyeron a forjar mi camino.

Md. Paola Cumandá Álvarez Sacoto





## DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo fruto de mi esfuerzo primeramente a Dios por ser el pilar fundamental en mi vida por sostenerme en mis triunfos y momentos difíciles que me han enseñado a valorarlo cada día más, a mis Padres por haberme dado la vida y enseñarme que las metas son alcanzables y que una caída no es una derrota sino el principio de una lucha que nos conduce a alcanzar logros y éxitos, a mis hermanos por ofrecerme su amor, calidez y apoyo incondicional, a mis amigos y profesores que contribuyeron a mi formación profesional.

Md. Paola Cumandá Álvarez Sacoto



## CAPÍTULO I

### 1.1 Introducción

La Ruptura prematura de membranas constituye un problema de salud pública por la asociación con morbilidad fetal ya que se relaciona con prematuridad, bajo peso al nacer e infecciones como la corioamnionitis que incrementan el riesgo de muerte fetal (1).

La Ruptura prematura de membranas subclínica es aquella en la que no existen manifestaciones clínicas evidentes de pérdida de líquido, tiene mayor riesgo ya que puede pasar inadvertida y aumentar el riesgo de morbilidad tanto materna como fetal (2) (3).

Un diagnóstico exacto de Ruptura prematura de membranas en cualquier momento del embarazo es crucial para iniciar a tiempo el tratamiento adecuado y para determinar la necesidad del ingreso hospitalario inmediato. El fallo en identificar a estas pacientes puede resultar en un retraso en implementar las soluciones obstétricas necesarias. Contrariamente, el falso positivo en el diagnóstico de Ruptura prematura de membranas puede conducir a intervenciones inapropiadas (4) (3).

Es necesario contar con una herramienta rápida sencilla no invasiva que nos facilite el diagnóstico de Ruptura prematura de membranas para así tomar las medidas adecuadas y evitar futuras complicaciones tanto en la madre como en el recién nacido (5).



## 1.2 Planteamiento del problema

La Ruptura prematura de membranas se asocia a una alta morbimortalidad materna y perinatal, se define como la ruptura de membranas que ocurre espontáneamente antes del inicio del trabajo de parto (6) (3).

La Ruptura prematura de membranas subclínica es aquella en la que no existen manifestaciones clínicas evidentes de pérdida de líquido, tienen mayor riesgo ya que pueden pasar inadvertidas y aumentar el riesgo de morbimortalidad tanto materna como fetal, teniendo en cuenta el período de latencia que se refiere al tiempo que transcurre entre la ruptura de membranas y la terminación del embarazo (2) (6) (3).

Así, el período de latencia y la edad gestacional determinan el pronóstico y consecuentemente el manejo de la enfermedad de acuerdo a la posibilidad o no de terminación del embarazo (2) (3).

Se la puede clasificar en Ruptura prematura de membranas a término después de las 37 semanas y pretérmino antes de las 37 semanas, ésta a su vez se divide en función de la sobrevida neonatal en: Ruptura prematura de membranas pretérmino "previable" (menos de 23 semanas en países desarrollados), Ruptura prematura de membranas fetales pretérmino "lejos del término" (desde la viabilidad hasta aproximadamente 32 semanas de gestación), Ruptura prematura de membranas fetales pretérmino "cerca al término" (aproximadamente 32-36 semanas de gestación) (2) (6) (7).

Ocurre en aproximadamente el 8 a 10% del total de mujeres embarazadas, se encuentra asociada con alrededor del 30-40% de partos pretérmino a nivel mundial por esta razón podría considerarse como un problema obstétrico en la actualidad (2) (3) (8).

Es muy importante conocer que así como el tiempo de latencia se hace cada vez mayor, el riesgo de infección fetal y materna se comporta de manera directamente proporcional, considerando por un lado por la prematurez y por otro por el riesgo de infección tanto materna como fetal (9) (3).

El diagnóstico exacto de Ruptura prematura de membranas subclínica continua siendo un problema clínico frecuente en obstetricia. Muchas de las pruebas habitualmente usadas tienen limitaciones significativas y son en algún grado invasivas (6) (9) (10).



Las complicaciones graves y la mortalidad de los neonatos nacidos antes de tiempo debido a la Ruptura prematura de membranas son muy altas e inversamente proporcionales a la edad gestacional (9).

Si bien su incidencia antes de las 24 semanas es baja (0,37%), su asociación a complicaciones maternas y fetales significativas la hacen una patología de relevancia clínica y ética (11).

La Ruptura prematura de membranas según varios estudios tiene como factores de riesgo asociados la edad materna menor de 20 años, estado civil, paridad, procedencia, nivel de instrucción bajo, infecciones de vías urinarias o vaginales no tratadas, control prenatal deficiente, antecedentes patológicos obstétricos (12).

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Es el AmniSure© la mejor prueba para el diagnóstico de Ruptura prematura de membranas subclínica en comparación con la prueba clásica de la Cristalografía?

## 1.2 Justificación

La Ruptura prematura de membranas subclínica constituye un problema de salud pública por la asociación con morbilidad fetal ya que se relaciona con prematuridad, bajo peso al nacer e infecciones como la corioamnionitis que incrementan el riesgo de muerte fetal (13).

El fallo en identificar a las pacientes con esta patología puede resultar en un retraso en implementar las soluciones obstétricas necesarias. Contrariamente, el falso positivo en el diagnóstico de Ruptura prematura de membranas puede conducir a intervenciones inapropiadas (9) (4).

Es importante para el diagnóstico de Ruptura prematura de membranas subclínica respaldarse con pruebas diagnósticas que sean accesibles, confiables y con resultados que se puedan obtener de forma inmediata para poder así decidir la conducta más adecuada según la edad gestacional.

Por lo tanto, el beneficio en determinar una prueba eficaz para el diagnóstico temprano en las pacientes con sospecha de Ruptura prematura de membranas es de vital importancia, debido a que se disminuyen los riesgos, los costos, mejora la calidad de atención y se asegura el bienestar tanto de la madre como del producto.

En la práctica diaria, el conocer las ventajas de esta prueba, facilitará la actividad del médico que esté al cuidado de una paciente con sospecha de Ruptura prematura de membranas, evitando procedimientos innecesarios que pueden retrasar una atención oportuna, o en otros casos promover a tomar decisiones frente a diagnósticos incorrectos por la posibilidad de falsos positivos o falsos negativos.

Este estudio compara la eficacia del AmniSure® frente a la Cristalografía que es una prueba tradicional que se utiliza actualmente en la mayoría de los servicios de obstetricia de nuestro medio y que está incluida dentro del protocolo de manejo para el diagnóstico de Ruptura prematura de membranas subclínica.

Además hay que considerar que nuestro patrón de referencia para el diagnóstico de Ruptura prematura de membranas subclínica sería la instilación de índigo carmín dentro de la cavidad amniótica a través de una amniocentesis para verificar posteriormente la salida de líquido amniótico por el canal vaginal el mismo que se



observa teñido por éste colorante, pero este método de diagnóstico tiene la desventaja de que es un método invasivo, por lo que no está justificado realizarlo en nuestras pacientes (7).

La relevancia de este estudio es que contribuirá a determinar pautas orientadas al diagnóstico certero cuando existe sospecha de Ruptura prematura de membranas, con un elevado porcentaje de seguridad, permitiéndonos de esta manera realizar un manejo adecuado de dicha patología.



## CAPÍTULO II

### 2.1 Fundamento teórico

La Ruptura prematura de membranas es la pérdida de integridad de las membranas ovulares antes del inicio del parto, con la salida de líquido amniótico y puesta en comunicación de la cavidad amniótica con el canal endocervical y vagina (14).

La Ruptura prematura de membranas subclínica es aquella en la que no existen manifestaciones clínicas evidentes de pérdida de líquido, tiene mayor riesgo ya que puede pasar inadvertida y aumentar el riesgo de morbimortalidad tanto materna como fetal, teniendo en cuenta el período de latencia que se refiere al tiempo que transcurre entre la ruptura de membranas y la terminación del embarazo. Así, el período de latencia y la edad gestacional determinan el pronóstico y consecuentemente el manejo de la enfermedad de acuerdo a la posibilidad o no de terminación del embarazo (2) (3).

En Europa se calcula que 5 al 9% de los nacimientos son pretérmino y en Estados Unidos de Norte América este porcentaje alcanza el 12-13%. Se estima que un 25 a 30% de esos partos pretérmino son producto de Ruptura prematura de membranas (9).

En Ecuador la Ruptura prematura de membranas para el 2012 constituye aproximadamente el 5 al 14% de todos los embarazos, y es el causante del 50% de partos pretérmino y contribuyen al 20% de muertes perinatales (5).

Las membranas fetales se desarrollan a partir del cigoto y su función está en relación con la nutrición y protección del huevo en desarrollo, a medida que éste va evolucionando quedan compuestas por 2 sacos, una lámina interna el amnios, y una lámina externa el corion o envoltura serosa, separada por una zona de tejido conectivo denso que contiene también una pequeña proporción de elastina, estos últimos ayudaran a mantener su integridad (29).

El líquido amniótico cubre al embrión desde el decimosegundo día de fecundación hasta su nacimiento, en su formación intervienen estructuras maternas, fetales y placentarias, es a partir de las 20 semanas que interviene el riñón y pasa a ser la principal fuente de producción (15) (30).



La presencia de líquido amniótico permite un desarrollo adecuado de múltiples sistemas fetales como son el tracto respiratorio (facilitando la expansión y crecimiento pulmonar), tracto gastrointestinal, urinario y sistema musculo esquelético, permitiendo que el crecimiento fetal se realice en un ambiente estéril y térmicamente controlado (15) (30) (31).

El volumen de líquido amniótico se mantiene gracias a un balance entre la producción de líquido fetal (líquido pulmonar y orina) y la resorción de líquido (deglución fetal y flujo a través de membranas amnióticas o coriales hacia el feto o hacia el útero) (15) (30) (31).

El líquido amniótico se renueva cada 3 horas en forma completa, su volumen aumenta progresivamente con la edad gestacional, es así que a las 10 semanas el volumen es 30ml, aumenta cada semana de 30 a 50 ml, hasta las 34 semanas alcanzando un máximo de 1000ml, luego declina hasta las 40 semanas en el promedio de 500ml a 800ml. Después de las 40 semanas, continúa su disminución en proporción al grado de madurez (5) (16) (22) (29).

Al final del embarazo el líquido amniótico se compone físicamente por: Agua 98-99% y solutos del 1-2%, su turbidez aumenta con el avance de la gestación, además tiene gases como el pO<sub>2</sub> (4 - 43mmHg) y pCO<sub>2</sub> (38-50 mmHg), el pH desciende de 7,13 antes de las 32 semanas a 7,08 desde esa edad gestacional en adelante, entre sus componentes inorgánicos tenemos Zinc, Hierro, Manganeso, Cobre que no varía su concentración y los componentes orgánicos tenemos: proteínas, aminoácidos, carbohidratos, lípidos, vitaminas, enzimas, hormonas y células (15) (22) (30) (31).

La ruptura de membranas se clasifica en dos categorías generales dependiendo de la edad gestacional: Ruptura prematura de membranas a término después de las 37 semanas de gestación y Ruptura prematura de membranas pretérmino antes de las 37 semanas de gestación. Según la localización se clasifica en: Ruptura alta (persiste bolsa amniótica por delante de la presentación), ruptura baja (no hay bolsa amniótica por delante de la presentación) (9).

Son múltiples los factores de riesgo que se han relacionado con Ruptura prematura de membranas, en un estudio realizado por Harger y colaboradores en donde se analizaron factores demográficos, historial médico y antecedentes gineco-obstétricos asociados a Ruptura prematura de membranas, se vio que tres factores fueron significativos: parto





pretérmino previo, sangrado transvaginal en gesta actual y tabaquismo. Una mujer con antecedente de Ruptura prematura de membranas en embarazos anteriores tiene un riesgo de parto pretérmino secundario a Ruptura prematura de membranas de 13.5% contra 4.1% de una mujer sin dicho antecedente. El riesgo de recurrencia se relaciona con la edad gestacional a la que sucedió la ruptura de membranas en el embarazo previo, cuando ocurre antes de las 28 semanas el riesgo de recurrencia es 13.5 veces mayor que cuando sucede después de las 28 semanas de gestación (15) (30) (31).

Su etiología es multifactorial, existen factores predeterminantes y predisponentes entre los primeros tenemos: Factores Maternos: malformaciones óseas, anatómicas y funcionales de la región cervical y segmentaria, la contractilidad uterina patológicamente elevada, puede elevar la tensión intraamniótica. Factores Fetales: las distocias de presentación, macrosomía fetal y el embarazo gemelar por la sobredistensión uterina y Factores Ovulares: alteraciones anatómicas, fisiológicas del amnios y del corion, infecciones (amnionitis), traumatismos, implantación atípica de la placenta y por último el polihidramnios (5) (30) (17).

Entre los factores predisponentes tenemos: 1.-Debilidad en la formación de las membranas por defecto del colágeno, defectos nutricionales, 2.-Debilidad por acción de algunas enzimas, sobretodo en relación a infecciones, 3.-Factores de riesgo como situación familiar, prematuridad previa, Ruptura prematura de membranas previa, exposición a dietilestilbestrol, metrorragias durante la gestación, 4. Parámetros cervicales: longitud del cérvix, varios estudios han demostrado que la medida ecográfica del cuello uterino es predictor del riesgo del parto prematuro asociado a la ruptura prematura de membranas (30) (31) (17).

El estudio de Cosgwell y Yip expresa que en las madres con menos de 20 años o con más de 34, se observa un ligero aumento de los resultados perinatales adversos. Por otro lado la procedencia, la escolaridad, el estado civil y las infecciones maternas no tratadas están asociados a Ruptura prematura de membranas, en razón de que las embarazadas con un mejor nivel educacional posponen la maternidad o la edad de matrimonio y además optan por cuidados médicos para el control del embarazo y parto. La paridad es un factor que mide riesgo obstétrico y eventuales resultados adversos en el recién nacido (5) (3).



Es importante realizar un diagnóstico diferencial para evitar diagnósticos y conductas erróneas e innecesarias, por lo que se puede confundir esta patología con incontinencia urinaria, esta se observa en general en la segunda mitad del embarazo y en multíparas.

La inspección genital y el análisis citoquímico del líquido observado hacen el diagnóstico, la leucorrea que es un flujo vaginal de aspecto blanco-amarillento que habitualmente acompaña a las infecciones cérvico vaginales y que se manifiesta por ardor y prurito genital. La inspección vaginal y la especuloscopia hacen el diagnóstico, la eliminación del tapón de moco en el período cercano al parto la paciente puede referir eliminación de una secreción mucoidea más o menos líquida que corresponde al tapón mucoso y que pueden confundir el diagnóstico y menos frecuente es la ruptura de un quiste vaginal que se caracteriza por la pérdida brusca y transitoria de líquido cristalino por vagina y que pueden confundirse con líquido amniótico (17) (18).

El diagnóstico de Ruptura prematura de membranas subclínica puede documentarse utilizando varias técnicas diagnósticas, a diferencia de la Ruptura prematura de membranas clínica que no representa problema en el diagnóstico ya que se hace mediante la visualización directa de la salida de líquido amniótico transcervical, es por esto que debemos enfocarnos en el diagnóstico oportuno y temprano de la Ruptura prematura de membranas subclínica sobre todo porque es la que más dificultades nos causa ya que puede pasar inadvertida y acarrear con ello fatales consecuencias tanto para la madre como para el feto (18) (14).

Como herramienta diagnóstica la Ecografía solo sirve de apoyo al diagnóstico ya orientado, los métodos que se utilizan para valorar objetivamente el volumen real de líquido amniótico son el índice de líquido amniótico (ILA) y en menor grado el bolsillo único vertical mayor, el ILA constituye el método semi-cuantitativo más usado para calcular el volumen de líquido amniótico, el oligohidramnios se ha definido como un valor del índice de líquido amniótico menor de 5 según la definición estándar y menor de 8 según la definición alternativa, éste método que se utiliza para evaluar el líquido amniótico funciona mejor cuando se identifican volúmenes normales, pero es defectuoso para identificar un volumen anormal, además esta prueba tiene el inconveniente de que es operador dependiente y puede dar lugar a falsos positivos por otras causas de oligohidramnios y de falsos negativos cuando la cantidad de líquido amniótico perdida no es grande es decir cuando no se visualiza salida de líquido amniótico transcervical y hay



historia de salida de líquido, por lo que no se puede descartar Ruptura prematura de membranas cuando el volumen de líquido es normal en la ecografía (13) (16) (18).

El diagnóstico definitivo de la Ruptura prematura de membranas es extremadamente importante ya que el cuadro se asocia con un aumento significativo en el riesgo de infección intrauterina y alteraciones en el desarrollo del sistema pulmonar fetal. El diagnóstico no representa problema cuando hay historia de secreción vaginal acuosa confirmada con el examen especular en el que se evidencia acumulación de líquido en el fondo de saco posterior o la salida directa de líquido desde el orificio cervical, el problema radica cuando la paciente refiere eliminación de líquido transvaginal y no se evidencia al examen especular franca eliminación de líquido (15) (22) (30) (31).

El Gold estándar para diagnosticar Ruptura prematura de membranas de manera tradicional se basa en la capacidad de documentar 3 datos clínicos: a) visualizar líquido en el fondo de saco posterior o la salida directa de líquido a través del cérvix, b) el pH alcalino del líquido cérvico vaginal demostrado por la coloración azul que toma el papel de nitrazina, c) observación microscópica de helechos del líquido obtenido (19).

Se han utilizado hasta la actualidad varias pruebas que intentan llegar al diagnóstico, las mismas que enumeramos a continuación y que como sabemos tienen inconvenientes y no contribuyen de manera eficaz al diagnóstico de Ruptura prematura de membranas subclínica entre estas pruebas tenemos:

Inyección de colorantes en la cavidad amniótica: Se basa en la observación de la salida de colorante a través de orificio cervical, se han utilizado diferentes compuestos: azul de Evans, Índigo carmín, y fluoresceína. Pueden tener algunos efectos colaterales como infección, tinción temporal del feto, anemia hemolítica (20).

La Amniocentesis con Índigo Carmín, al inyectarlo por vía transuterina a la cavidad diluido en solución salina, se observaría un líquido de color azul pasando por la vagina, esta prueba es invasiva (21).

Test de fluoresceína: Consiste en la instilación intraamniótica de fluoresceína mediante amniocentesis, se coloca una compresa en genitales externos y se observa la presencia de colorante en la misma con luz de Wood tras 30 minutos, esta prueba también tiene el inconveniente de que es invasiva (22).



Entre los métodos citológicos en los que se pretende la identificación en el contenido vaginal de células de origen fetal, se han utilizado distintos colorantes: Sudan III, Azul de Nilo, Tricrómico, Cloruro de pinocianol, éstos métodos tienen inconvenientes: son de difícil realización, utilidad limitada en el tiempo (carecen de valor antes de las 34 semanas) y fiabilidad escasa, por lo que en la actualidad han sido desechados de la práctica clínica.

Prueba con Nitrazina: Lo que se cuantifica es el cambio del pH normal de la vagina (4.5-6.0) y al colocarle al líquido que sospechamos se torna de color azul/ púrpura (pH 7.1-7.3), confirmando la presencia de líquido amniótico, ésta prueba puede presentar falsos positivos ante la presencia de sangre, semen, orina o agentes antisépticos o por la presencia de cervicitis o vaginitis. En un estudio realizado por Méndez y colaboradores en el 2007 se observó que ésta prueba tiene una sensibilidad de 78.9% y especificidad de 53.8% (18) (13) (8).

En los casos difíciles de diagnóstico de Ruptura prematura de membranas existen marcadores de diagnóstico de fluidos vaginales, entre éstos marcadores propuestos se incluyen: la gonadotropina coriónica humana beta (beta-HCG), la placenta alfa-1-microglobulina (PAMG-1), factor de crecimiento similar a la insulina proteína de unión-1 (IGFBP-1) y alfa-feto proteína (AFP). También se propusieron otros como la interleucina 6, la prolactina, la creatinina, urea y lactatos, pero estas pruebas tienen mayor nivel de complejidad, mayor costo y algunas no están disponibles en nuestro medio (23).

Creatinina en flujo vaginal: Está presente en el líquido amniótico al igual que en la sangre y orina tanto de la madre como el feto, la masa muscular del feto origina creatinina a partir del fosfato de creatinina y mientras más volumen muscular tenga mayor será su concentración, la creatinina aumenta en la semana 34 con un pico máximo a las 38 semanas cuando la concentración es 2 a 4 veces mayor que en suero materno, se ha encontrado en el flujo vaginal normal no contaminado de la gestante sana sin ruptura de membranas concentraciones que oscilan entre 0.05-0.10 mg/dl (10).

Dentro de los métodos bioquímicos que consisten en la detección en contenido vaginal de sustancias de origen fetal tenemos:



AFP (alfafetoproteína): Es un marcador bioquímico que consiste en la utilización de anticuerpos monoclonales, se ha visto que ha mejorado su sensibilidad si se trata de gestaciones mayores de 36 semanas y carece de valor en gestaciones precoces (18) (7).

Fibronectina Fetal: Es una glucoproteína producida por el corión, está relacionada con la adherencia de la placenta y membranas a la decidua, la separación entre la decidua y corión conlleva un aumento de esta glucoproteína en la secreción cérvico vaginal y esto reflejaría un comienzo espontáneo de parto, la presencia de fibronectina fetal puede tener lugar en ausencia de ruptura de membranas por lo que produce alta tasa de falsos positivos por la presencia de sangre (18) (7).

La Diaminooxidasa: Enzima producida en la decidua que difunde hacia el líquido amniótico, se determina con la colocación de papel de contacto con la vagina. Es una prueba no aplicable en la práctica clínica diaria (20).

Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGFBP-1) (Insulin-like growth factor binding protein-1) PROM test : El límite se ajusta de manera que las concentraciones de esta proteína se encuentren por debajo de 400ng/ml en las secreciones vaginales para catalogarse como negativa, sin embargo en los casos de sangrado debe ser interpretada con precaución porque la sangre procedente directamente del lecho placentario puede tener mayores cantidades de factor de crecimiento similar a la insulina que la sangre procedente de los vasos cervicales (7).

La determinación de la Hormona Gonadotrofina Coriónica Humana en el canal vaginal: La hCG se produce en el tejido trofoblástico y está presente en varios grados a nivel urinario, sérico y en el líquido amniótico, 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 la segunda mitad del embarazo, en un estudio realizado en México en el 2012 se demostró que no sustituye a la Cristalografía como método de diagnóstico (7).

En un estudio realizado en Caracas-Venezuela y publicado en el 2012, en el que comparó la concentración de Creatinina y Gonadotrofina Coriónica Humana en el fluido vaginal como métodos diagnósticos de ruptura de membranas se vio que en determinadas concentraciones constituyen métodos confiables, económicos y sencillos



pero que tienen el inconveniente de que pueden verse alterados por la presencia de sangre (20).

Para la prueba clásica de arborización en Helecho (Cristalografía) utilizada actualmente en nuestros servicios como única prueba disponible dentro del protocolo de manejo que se emplea para el diagnóstico de Ruptura prematura de membranas subclínica, que consiste en colocar el líquido existente en el fondo de saco vaginal sobre un portaobjetos se deja secar y se observa en forma de helechos al microscopio (22) (7).

Se basa en la propiedad que tiene el líquido amniótico de cristalizar en forma de finas hojas de helecho al secarse debido a su contenido de mucina y cloruro de sodio. Esta prueba puede dar falsos negativos si transcurre más de 4 horas de la ruptura de membranas o falsos positivos si la muestra se toma del cérvix o si hay en la vagina elementos que cristalizan en forma similar como la orina o soluciones antisépticas. Aunque existe posibilidad de falsos positivos (4,4 %), y negativos (4,8%) la fiabilidad de la prueba se sitúa en una tasa muy superior a la medición del pH cuya fiabilidad es del 77,1% lo que convierte a la Cristalografía en unos de los medios de mayor utilidad, entre sus ventajas tenemos que es una prueba económica, sencilla, rápida y no invasiva (17).

Se realizó un estudio comparativo entre dos pruebas diagnósticas de Ruptura prematura de membranas en el departamento de ginecología y obstetricia del Hospital Universitario de México Dr. José Eleuterio Gonzáles, en marzo 2012, se analizaron 175 pacientes, se encontró que la sensibilidad y especificidad fueron de 98.9% y 77.38% para la Cristalografía y 93.41% y 73.81 para la Gonadotropina coriónica humana, con un valor predictivo positivo de 79.44% y valor predictivo negativo de 91.18% para esta última, se concluyó que la determinación de la Gonadotropina coriónica humana en el canal vaginal es una prueba diagnóstica útil para detectar Ruptura prematura de membranas que ha demostrado ser igual de eficaz que la Cristalografía (24).

El test AmniSure© es una prueba nueva, que ayuda en la detección de Ruptura prematura de membranas subclínica, es un ensayo inmunocromatográfico que detecta trazas de proteína alfa microglobulina -1 (PAMG-1), una proteína que es sintetizada y excretada por las células deciduales y por el hígado fetal, aunque su concentración en el suero materno aumenta con la edad gestacional, se encuentra en concentraciones considerablemente más bajas en suero materno en comparación con el líquido amniótico (25).



Además está presente en el flujo vaginal de la mujer embarazada a una concentración de 0,05 a 0,2 ng/ml, mientras que en el líquido amniótico es de 2.000 a 25.000 ng/ml. Con el objetivo de disminuir los falsos positivos y negativos se usaron dos anticuerpos monoclonales para determinar el umbral de sensibilidad de la prueba, el nivel más bajo de la proteína medido por éstos anticuerpos era de 0.05 a 0.2ng/ml de la secreción cérvico vaginal, cuando hubo ruptura de membranas el nivel de la proteína aumentó significativamente en la secreción vaginal, con un umbral de sensibilidad de 5ng/ml, ésta prueba reduce la posibilidad de resultados erróneos, aparentemente muestra una sensibilidad superior a las pruebas mencionadas anteriormente debido a que es más sensible para detectar Ruptura de membranas subclínica por microperforaciones la exactitud diagnóstica de la prueba permite detectar incluso una minúscula liberación de líquido amniótico (13) (11).

Dentro de sus ventajas tenemos que se trata de una prueba no invasiva, no necesita especuloscopia y es de lectura rápida, la muestra se recoge con un hisopo de poliéster estéril antes del examen vaginal, la muestra se recoge a nivel de la vagina luego el hisopo debe colocarse en un vial que contiene el Kit, posteriormente se retira del disolvente y se sumerge la tira con el extremo inferior indicado por flechas, luego se procede a la lectura de la misma (25).

Entre las desventajas de éste método se podrían mencionar su costo que es de 28 dólares por cada Kit pero esto es relativo si consideramos los costos de hospitalización y tratamiento de las complicaciones en el binomio madre-hijo debido a un diagnóstico tardío, los falsos negativos pueden darse en presencia de sangrado transvaginal por lo que esta prueba debe realizarse antes de las 12 horas de sospecha de Ruptura de membranas. (13) (11).

En un estudio realizado por la Universidad de El Cairo, en abril del 2012 que fue diseñado para detectar la exactitud de la alfa microglobulina placentaria-1 (PAMG-1) (AmniSure©) para diagnosticar la Ruptura prematura de membranas subclínica, se vio que la sensibilidad y especificidad de la PAMG-1 para el diagnóstico de Ruptura de membranas subclínica fue del 97,33 y 98,67%, respectivamente, en comparación con 84% de sensibilidad y especificidad de 78,67% para la prueba de helechito y sensibilidad del 86,67% con 81,33% de especificidad para la prueba de Nitrazina. La detección de la PAMG-1 en el fluido vaginal mediante la prueba AmniSure© es un método preciso para el



diagnóstico de la ruptura de las membranas fetales, con una alta sensibilidad, la especificidad (26).

En otro estudio realizado en el departamento de ginecología y obstetricia del hospital Al-Bashir, Jordán en Agosto del 2015, para evaluar la eficacia de la prueba AmniSure en la detección de la Ruptura prematura de membranas fetales en comparación con otros métodos clínicos (pooling, prueba de hehecho, prueba nitrazina y ultrasonido AFI), se estudiaron 154 mujeres embarazadas entre 20-42 semanas de edad gestacional con historia o queja de Ruptura prematura de membranas, se observó que la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de la prueba AmniSure® resultaron ser del 93,6%, 75%, 80,2%, 91,5%, mientras que eran 65,5%, 89,2%, 94,9% y 45,8% para examen clínico, se concluyó de este estudio que el AmniSure para detectar la ruptura de membranas fetales es una herramienta fácil de realizar rápida y precisa (27).

Kwang Beng y colaboradores, evaluaron la exactitud diagnóstica de la alfa microglobulina placentaria-1 y los métodos de diagnóstico estándar para la detección de ruptura de membranas en el centro médico UKM de Malasya en abril del 2013, se reclutaron un total de 211 pacientes se observó que la proteína microglobulina placentaria-1 tiene una sensibilidad del 95,7%, una especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo de 75,0%, en comparación con los métodos de diagnóstico estándar convencionales que tenían una sensibilidad del 78,1%, una especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100%, y valor predictivo negativo de 36,9% se concluyó que la proteína microglobulina placentaria-1 es un método rápido y preciso para confirmar el diagnóstico de la ruptura de membrana y que es superior a los métodos convencionales estándar de diagnóstico (nitrazina y de hehecho), o la prueba de nitrazina sola o prueba de hehecho sola (28).





---

## CAPÍTULO III

### 3.1 Hipótesis

El AmniSure© para diagnosticar Ruptura prematura de membranas subclínica es más eficaz que la Cristalografía.

### 3.2 Objetivo General

Determinar la eficacia del AmniSure© en comparación con la Cristalografía para el diagnóstico de Ruptura prematura de membranas subclínica en las gestantes que acuden a los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga, durante el 2014-2015.

### 3.3 Objetivos Específicos

- Determinar las características sociodemográficas (edad, estado civil, residencia, escolaridad) y obstétricas (paridad, edad gestacional, antecedente de Ruptura prematura de membranas)
- Determinar la frecuencia de Ruptura prematura de membranas según la Cristalografía y el AmniSure©
- Comparar la validez del AmniSure© frente a la Cristalografía para el diagnóstico de Ruptura prematura de membranas subclínica



## CAPÍTULO IV

### 4. Métodos y técnicas

#### 4.1 Tipo de estudio

Se trata de un estudio de Validación de prueba diagnóstica.

#### 4.2 Área de estudio

Servicios de emergencia y hospitalización del área de Ginecología y Obstetricia de los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga.

El Hospital Regional Vicente Corral Moscoso se encuentra ubicado en la parroquia Huaynacapac del cantón Cuenca perteneciente a la provincia del Azuay, Ecuador. Está localizado entre las avenidas 12 de Abril y Paraíso. Clasificado como hospital docente de segundo nivel por el Ministerio de Salud Pública y brinda atención a la región sur del Ecuador. Labora en forma ininterrumpida durante los 365 días de año, cuenta con un total de 247 camas. El área de emergencia brinda atención las 24 horas del día. El área de Obstetricia cuenta con 40 camas mientras que en Ginecología se dispone de 14 camas.

El Hospital del IESS José Carrasco Arteaga ubicado en la parroquia Monay del cantón Cuenca perteneciente a la provincia del Azuay, Ecuador. Es un hospital provincial y docente; presta sus servicios a las provincias de Azuay, Cañar, Morona Santiago, Loja, El Oro (zona alta) y Zamora Chinchipe. Labora en forma ininterrumpida durante los 365 días de año. La Consulta Externa funciona doce horas consecutivas (7:00 a 19:00 H). Durante los fines de semana y feriados el Servicio de Urgencias, Hospitalización y Cirugías de emergencia, laboran en forma permanente. Es un hospital de Nivel III, está localizado entre las calles Popayán y Pacto Andino camino a Rayoloma, cuenta con 232 camas.

#### 4.3 Población de estudio

Pacientes gestantes que acudieron a los servicios de emergencia y hospitalización de Ginecología y Obstetricia de los hospitales mencionados entre el 1 de enero del 2014 al 30 de Junio del 2015, con sospecha de Ruptura prematura de membranas, independiente de la edad y entre 20 y 42 semanas de gestación.

#### 4.4 Muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se basó en la comparación de dos proporciones para grupos emparejados, los datos a utilizar fueron la sensibilidad del 97%, especificidad del 98 % para el AmniSure© y sensibilidad y especificidad del 84% y 78.6% respectivamente para la Cristalografía (24), el cálculo se realizó en la prueba de McNemar. La condición del enfermo se asumió como conocida por medio de la Cristalografía, el tamaño de la muestra a estudiar es 127 pacientes. En total la muestra estudiada estuvo conformada por 130 pacientes.

#### 4.5 Unidad de análisis y observación

Pacientes con embarazo mayor de 20 y menos de 42 semanas que acuden a los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga con Ruptura prematura de membranas subclínica, previo cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión y bajo los criterios de aleatorización respectivos.

#### 4.6 Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
<b>EDAD</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona, hasta la fecha de la entrevista.	Tiempo	Años	< 19 19-29 30-39 40-45
<b>ESTADO CIVIL</b>	Situación legal de las personas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio.	Tipo de situación legal	Tipo de situación legal	Soltera Casada Unión Libre Viuda Divorciada
<b>RESIDENCIA</b>	Lugar geográfico en el que reside habitualmente una persona y es definido por el municipio.	Lugar en que se reside o se vive habitualmente.	Lugar de Residencia.	Urbana Rural



<b>NIVEL DE INSTRUCCIÓN</b>	Grado más elevado de estudios realizados en una institución de educación formal hasta la fecha de la entrevista.	Grado de estudios alcanzados.	Años aprobados	Ninguna Primaria Secundaria Superior
<b>PARIDAD</b>	Número total de partos hasta la fecha de la entrevista con un alumbramiento más allá de la semana 22 o con un producto de peso mayor de 500g.	Número total de partos.	Número de partos: Primigesta si tiene 1 parto. Secundigesta si tiene 2 partos. Multípara si tiene 3 partos o más.	Primigesta Secundigesta Multípara
<b>EDAD GESTACIONAL</b>	Tiempo transcurrido en semanas desde la Fecha de la última menstruación hasta la fecha de la entrevista.	Tiempo	Semanas cumplidas, se define pretérmino si es antes de las 37 semanas y a término si esta de 37 semanas o más.	< 37 Semanas 37 Semanas o >
<b>ANTECEDENTE DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS.</b>	Diagnóstico en embarazos anteriores de Ruptura prematura de membranas confirmado por un facultativo de una solución de continuidad de las membranas ovulares.	Diagnóstico en embarazos anteriores de Ruptura prematura de membranas.	Diagnóstico de Ruptura prematura de membranas en embarazos anteriores.	SI NO
<b>CRISTALOGRAFIA</b>	Método Diagnóstico mediante el cual se identifica Ruptura prematura de membranas.	Presencia de un patrón arborizado en helecho por la propiedad de cristalización del líquido amniótico al secarse.	Presencia de un patrón arborizado en helecho.	Positivo Negativo

<b>AMNISURE©</b>	Método Diagnóstico mediante el cual se identifica Ruptura prematura de membranas.	Uso de anticuerpos monoclonales que detectan trazas de proteína microglobulina alfa-1 placentaria que aparece en el flujo vaginal después de la ruptura de membranas y se detectan con la tirilla del Amnisure©.	Tira de Amnisure© marca una línea es negativo si marca dos líneas es positivo.	Positivo Negativo
------------------	---	--	--	----------------------

#### 4.7 Criterios de inclusión

- Pacientes con embarazo igual o mayor a 20 semanas y menor de 42 definidas por amenorrea y/o ultrasonido del primer trimestre.
- Pacientes con Ruptura prematura de membranas subclínica, o con ecografía que determine un ILA bajo (8 o menos).
- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado

#### 4.8 Criterios de exclusión

- Sangrado o flujo vaginal clínicamente evidenciado.
- Hidrorrea franca.
- Que se haya realizado tacto vaginal, duchas vaginales en las 12 horas previas al estudio.
- Que esté utilizando tratamiento por vía vaginal



#### 4.9 Procedimientos y técnicas de recolección de datos

Se realizaron dos pruebas diagnósticas Cristalografía y Amnisure® a todas las pacientes con embarazo mayor de 20 y menos de 42 semanas con sospecha de ruptura de membranas que acudieron a las áreas de emergencia y hospitalización de los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, se informó a las pacientes sobre el proyecto de investigación su importancia y los objetivos del mismo, se les entregó un consentimiento informado por escrito (Anexo 1) y se solicitó su participación previo consentimiento y firma.

A todas aquellas que estuvieron de acuerdo en formar parte del estudio se les explicó el procedimiento y mediante entrevista directa se procedió a tomar los datos de las características sociodemográficas y clínicas que constan en el formulario de recolección de datos elaborados para el efecto (Anexo 2), se procedió a tomar las muestras del fluido vaginal las mismas que fueron tomadas por el personal médico de los servicios de hospitalización y emergencia de los hospitales mencionados, previo a esto se les realizó una capacitación sobre los procedimientos de toma de muestras con las diferentes pruebas diagnósticas.

Se colocó a la paciente en posición ginecológica para la Cristalografía se realizó exploración vaginal con espéculo para visualizar el fondo de saco vaginal, mediante la secreción vaginal que se encuentra en el fondo de saco se tomó la muestra con un hisopo y se extendió en una laminilla de vidrio (portaobjetos), luego se dejó secar al aire por diez minutos y se examinó al microscopio que se encuentra disponible en el servicio de emergencia del hospital Vicente Corral Moscoso y en el laboratorio del hospital José Carrasco Arteaga para esto se utilizó el lente de 40 aumentos se buscó un patrón arborizado en helecho, la formación de los cristales de helecho se debe a la propiedad de cristalización del líquido amniótico por la riqueza de proteínas y sales que contiene, especialmente el cloruro de sodio que al secarse precipita y forma un patrón arborizado, esta prueba puede dar falsos positivos por la presencia de solución salina, moco, sangre o cuando la laminilla no está completamente seca, por lo que al tomar la muestra no se colocó ningún tipo de solución a nivel de los genitales y se cumplió el procedimiento con la indicaciones mencionadas para evitar alteración en los resultados.



Luego se procedió a realizar la prueba del Amnisure® la misma que no requiere de examen especular, la muestra se tomó por hisopado vaginal con un hisopo estéril que consta dentro del Kit del Amnisure®, se sumergió en el vial durante un minuto, se movió hasta la disolución de la muestra, luego la tira de Amnisure® se sumergió en el vial verificándose los resultados visualmente en 5 -10 minutos por la presencia de una o dos líneas, una línea descartó Ruptura prematura de membranas y dos líneas indicaron Ruptura prematura de membranas, esta prueba está basado en el uso de varios anticuerpos monoclonales que detectan trazas de proteína microglobulina alfa-1 placentaria (PAMG-1), una proteína segregada por las células de la decidua de la placenta que se encuentra en el líquido amniótico y que aparece en el flujo vaginal después de una ruptura de membranas fetales, Amnisure® funciona con un amplio rango de concentraciones de PAMG-1 que pueden ser encontradas en el flujo vaginal desde 5ng/ml.

Las muestras recolectadas fueron analizadas por el personal médico del servicio, la Cristalografía se considera positiva cuando se observa al microscopio un patrón arborizado en hebreo, que se interpretó como resultado positivo para Ruptura prematura de membranas, en el test de AMNISURE® en cambio si se observan dos rayas es positivo para Ruptura de membranas si se observa una sola raya la prueba es negativa y si no se observa ninguna raya el test es inválido y se debe repetir el procedimiento.

Luego de obtener los resultados se registraron en la ficha de recolección de datos, una vez recolectados los datos se procedió a la codificación de las variables.

#### **4.10 Plan de análisis**

Las variables discretas (edad, semanas de gestación y paridad) fueron analizadas con valores mínimos, máximos y medianas, y luego se categorizó según la operacionalización de las variables y se presentaron en tablas de distribución de frecuencias. Las variables categóricas (estado civil, residencia, nivel de instrucción y antecedentes de Ruptura prematura de membranas) fueron presentadas en tablas de distribución de frecuencias y la validez de la prueba diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo y coeficientes de probabilidad) fueron analizados en tabla de doble entrada.



#### **4.11 Aspectos éticos**

El presente estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación, los Comités de Especialidad y Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cuenca, el 27 de Noviembre del 2013 (Anexo 3).

De igual manera fue aprobado por el Comité de Bioética y líderes departamentales de los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga.

Para la realización del estudio previo comunicación y consentimiento firmado de cada paciente se aplicaron las pruebas para determinación de Ruptura prematura de membranas propuestas en nuestro proyecto de tesis: Cristalografía y Amnisure© y claramente mencionadas en el formato de consentimiento informado.

Los procedimientos empleados no implicaron riesgo para las pacientes. En el caso de diagnósticos positivos se procedió con el protocolo de manejo de Ruptura prematura de membranas de cada institución.



## CAPÍTULO V

### 5. Resultados

Tabla 1: Distribución de 130 gestantes con Ruptura Prematura de Membranas Subclínica según características sociodemográficas de los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga, Cuenca 2014-2015

Variables	Frecuencia (n=130)	Porcentaje
<b>Grupo etario (años)</b>		
< 19	18	13,8
19-29	79	60,8
30-39	31	23,8
40-45	2	1,5
<b>Estado civil</b>		
Soltera	27	20,8
Casada	47	36,2
Unión libre	54	41,5
Divorciada	2	1,5
<b>Residencia</b>		
Urbana	76	58,5
Rural	54	41,5
<b>Instrucción</b>		
Primaria	35	26,9
Secundaria	76	58,5
Superior	19	14,6

Fuente: base de datos

Elaboración: Md. Paola Álvarez

Se estudiaron 130 pacientes con sospecha de Ruptura prematura de membranas. La edad mínima fue 13 años, la máxima 40 y la mediana 25. La mayor parte de la muestra estudiada 79 (60,8%) tuvieron edades entre los 19 y 29 años.

Las 54 (41,5%) manifestaron estar en unión libre. La mayoría de las pacientes estudiadas vivían en el área urbana con un 76 (58,5%). Más de la mitad de pacientes 76 (58,5%) tenían secundaria como nivel de instrucción (Tabla 1).

Tabla 2: Distribución de 130 gestantes con Ruptura Prematura de Membranas Subclínica según características obstétricas de los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga, Cuenca 2014-2015.

<b>Variables</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Edad gestacional</b>		
< 37 semanas	57	43,8
≥37 semanas	73	56,2
<b>Antecedente de ruptura de membranas</b>		
Si	19	14,6
No	111	85,4
<b>Paridad</b>		
Primigesta	61	46,9
Secundigesta	30	23,1
Múltipara	39	30,0

Fuente: base de datos

Elaboración: Md. Paola Álvarez

En 57 (43,8%) pacientes tuvieron Ruptura de membranas subclínica en embarazos pretérmino y 73 (56,2%) que corresponde a la mayoría tuvieron Ruptura de membranas subclínica en embarazos a término. La mediana de edad gestacional fue 36 semanas.

En la muestra estudiada 19 (14,6%) pacientes manifestaron tener antecedentes de Ruptura prematura de membranas en embarazos anteriores.

La paridad de las pacientes 61 (46,9%) fueron primigestas, 30 (23,1%) secundigestas, 39 (30%) fueron múltiparas (Tabla 2).

Tabla 3: Distribución de 130 pacientes con sospecha de Ruptura Prematura de Membranas según la edad gestacional y diagnóstico de Ruptura de membranas de los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga, Cuenca 2014-2015.

Variables	Edad gestacional				Total	
	Pretérmino		Término		N	%
	N	%	N	%		
<b>Cristalografía</b>						
Positivo	11	8,5	17	13,1	28	21,5
Negativo	46	35,4	56	43,1	102	78,5
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>43,8</b>	<b>73</b>	<b>56,2</b>	<b>130</b>	<b>100,0</b>
<b>AmniSure©</b>						
Positivo	18	13,8	29	22,3	47	36,2
Negativo	39	30,0	44	33,8	83	63,8
<b>Total</b>	<b>57</b>	<b>43,8</b>	<b>73</b>	<b>56,2</b>	<b>130</b>	<b>100,0</b>

Fuente: base de datos

Elaboración: Md. Paola Álvarez

Según la edad gestacional, como ya se mencionó en la tabla anterior el 43,8% de embarazos fueron prematuros es decir tuvieron menos de 37 semanas de gestación. Según el tipo de prueba diagnóstica empleada, el porcentaje de casos positivos con la Cristalografía fue 11 (8,5%) y con el AmniSure© fue 18 (13,8%) encontramos que con esta última prueba fue mayor el porcentaje de casos positivos tanto en prematuros como en embarazos a término, con un 17 (13,1%) para la Cristalografía versus 29 (22.3%) para el AmniSure© (Tabla 3).

Tabla 4: Distribución de 130 pacientes con diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas según la Cristalografía y el AmniSure© de los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga, Cuenca 2014-2015

<b>Variables</b>	<b>Frecuencia (n=130)</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Ruptura de membranas Cristalografía</b>		
Positivo	28	21,5
Negativo	102	78,4
<b>Ruptura de membranas AmniSure©</b>		
Positivo	47	36,1
Negativo	83	63,8

Fuente: base de datos

Elaboración: Md. Paola Álvarez

Se analizó la sospecha de Ruptura de membranas mediante la prueba AmniSure© y se comparó los resultados con la Cristalografía que se consideró para el estudio el gold standard por ser una prueba que está incluida dentro del protocolo de manejo y la que se utiliza en otros estudios para determinar Ruptura prematura de membranas subclínica, también por ser un método seguro para las pacientes (20).

Con el AmniSure© se diagnosticó como positivo para Ruptura de Membranas un total de 47 (36,15%) pacientes, mientras que con la Cristalografía se identificaron 28 (21,54%) pacientes como positivas para Ruptura de membranas (Tabla 4).

Tabla 5: Distribución de 130 pacientes según evaluación diagnóstica de la prueba AmniSure© comparada con la Cristalografía de los hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga, Cuenca 2014-2015

	Cristalografía		Total
	Positivo	Negativo	
<b>AmniSure©</b>			
<b>Positivo</b>	25	22	47
<b>Negativo</b>	3	80	83
<b>Total</b>	28	102	130

Estadísticos	Valores	IC 95%
<b>Sensibilidad</b>	89,0%	78,0 - 100,0
<b>Especificidad</b>	78,0%	70,0 - 86,0
<b>Coficiente de Probabilidad +</b>	41,4%	28,0 - 61,2
<b>Coficiente de Probabilidad -</b>	14,0%	5,0 - 40,0
<b>Valor Predictivo +</b>	53 %	39,0 - 67,0
<b>Valor Predictivo -</b>	96,0%	92,0 - 100,0

Fuente: base de datos

Elaboración: Md. Paola Álvarez

Los valores obtenidos para el AmniSure© como prueba diagnóstica fueron una sensibilidad del 89,0%(IC95%: 78,0-100%), especificidad 78,0%(IC95%: 70,0-86,0%).

El valor predictivo positivo de la prueba es de 53% (IC95%: 39,0%-67,0%) y el valor predictivo negativo 96% (92,0-100%) (Tabla 5).



## CAPÍTULO VI

### 6. Discusión

La Ruptura prematura de membranas complica aproximadamente el 8% de todos los embarazos, sin embargo en el 3% de los casos la Ruptura de membranas ocurre antes de las 37 semanas de gestación (29). Nosotros encontramos porcentajes mayores según la prueba diagnóstica empleada de Ruptura prematura de membranas en la población estudiada, con la Cristalografía el porcentaje de positivos fue del 8,5% y con el AmniSure© fue del 13,8%. La literatura científica manifiesta que del 8% de Ruptura prematura de membranas un 30 a 40% está asociado a nacimientos pretérmino a nivel mundial y el 10% de muerte perinatal, por lo que se considera un problema obstétrico en la actualidad (20).

Las consecuencias de la pérdida temprana de líquido amniótico son muy serias debido a las complicaciones graves y la alta mortalidad de los neonatos nacidos antes de tiempo que es inversamente proporcional a la edad gestacional (23). El diagnóstico de franca Ruptura prematura de membranas se basa principalmente en la historia clínica del paciente y el examen físico y no representa problema a diferencia de la Ruptura prematura de membranas subclínica que nos causa dificultades diagnósticas ya que puede pasar inadvertida y acarrear fatales consecuencias tanto para la madre como el feto (13) (18) (30).

En la práctica médica una tarea importante es realizar un diagnóstico correcto, oportuno y temprano. Cuando el diagnóstico no es claro se procederá a realizar pruebas bioquímicas que puedan confirmar o descartar eliminación de líquido por la vagina. Mediante estos procedimientos se busca evaluar cuantitativamente la eficacia de un proceso diagnóstico, esto es determinar la capacidad de una prueba diagnóstica para clasificar correctamente a los sujetos en dos o más grupos (13).

Los resultados que usualmente se reportan con una prueba diagnóstica son dicotómicos: positivo o negativo. Los índices utilizados para evaluar la calidad de la prueba diagnóstica son la sensibilidad y la especificidad. No es suficiente conocer la sensibilidad y la especificidad de una prueba, en la práctica clínica es importante conocer también en una persona que tiene un resultado positivo ¿Cuál es la

probabilidad de que esté verdaderamente enfermo?, o por lo contrario si tiene un resultado negativo ¿Cuál es la probabilidad de que este verdaderamente sana?

Al momento de evaluar dos métodos diagnósticos diferentes, parecería suficiente con conocer el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo. Sin embargo, existe un inconveniente debido a que el cálculo a partir de una tabla de doble entrada depende de la proporción de enfermos en la muestra estudiada. Por lo tanto es necesario también calcular otros índices que no dependan de esa proporción de enfermos en la muestra, estos son los coeficientes de probabilidad positivo y el coeficiente de probabilidad negativo (31).

El mejor método para confirmar el diagnóstico de Ruptura prematura de membranas es la observación directa de líquido amniótico a través del canal cervical o acumulada en el fórnix vaginal, pero en la Ruptura de membranas subclínica no hay evidencia franca de eliminación de líquido amniótico sino más bien son cantidades microscópicas de líquido necesitando pruebas auxiliares que nos orienten al diagnóstico.

Una historia clínica sugestiva de Ruptura prematura de membranas debe ser confirmada con la inspección visual o pruebas de laboratorio para excluir otras causas de humedad, como es incontinencia urinaria, flujo vaginal y sudoración (32).

Dentro de los diferentes estudios complementarios para la confirmación de Ruptura prematura de membranas la más comúnmente utilizada en nuestro medio es la Cristalografía, la visualización de patrón de hebreo bajo un microscopio sugiere ruptura de membranas, puede dar falsos positivos por contaminación con semen o moco cervical y falsos negativos por error en la técnica o contaminación con sangre, sin embargo en un estudio de comparación entre dos pruebas diagnósticas de Ruptura prematura de membranas realizado en un hospital de México en el 2012 se observó que la Cristalografía tenía una sensibilidad y especificidad de 98.9% y 77.38% respectivamente frente a la determinación de la Gonadotropina coriónica humana (24).

Otra de las pruebas más recientes es el AmniSure©, una prueba inmunocromatográfica, rápida, que detecta rastros de la proteína placentaria alfa microglobulina-1 (PAMG-1) en el fluido vaginal después de Ruptura de membranas fetales. La sensibilidad analítica de esta prueba es de 5ng/ml (33), con la ventaja de esta prueba no necesita



especuloscopia. Es una prueba no invasiva aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) que se puede realizar a cualquier edad gestacional (34).

Nosotros encontramos que la sensibilidad del AmniSure© es del 89% y la especificidad del 78%; el valor predictivo positivo del 53% y el valor predictivo negativo del 96%. Aunque la sensibilidad encontrada es alta, muy similar a otros estudios la especificidad es inferior al igual que los valores predictivos positivo y negativo.

Entre los estudios que han evaluado la eficacia del AmniSure© está el realizado con 203 gestantes con sospecha de ruptura de membranas, la sensibilidad y especificidad del AmniSure © fue de 98.9 y 100% respectivamente; valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 98,9% (35).

Otro estudio con 184 embarazadas con sospecha de ruptura de membranas reporta que la sensibilidad y especificidad del AmniSure© es de 98.7% y 87.5% respectivamente (36). Los dos estudios concluyen que es una prueba altamente efectiva y rápida para el diagnóstico de Ruptura prematura de membranas (37).

Valores menores se han reportado para el AmniSure©, sobre todo para la especificidad según el estudio de Amani Kanán y colaboradores, la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo para la prueba fueron de 93,6%, 75%, 80,2% y 91,5%. Para la observación clínica estos valores son del 65,5%, 89,2%, 94,9% y 45,8% respectivamente (38). Los valores más bajos sobre todo para la especificidad, según los autores lo atribuyen a las diferencias étnicas de los grupos o en el parámetro que se utilizó como gold estándar. La sensibilidad que se reporta en este estudio es similar a la de nuestro estudio que fue del 78%, muy probablemente sean las mismas causas mencionadas las que condicionaron a obtener un valor inferior al que reportan otros estudios.

El estudio de Birkenmaier y colaboradores, realizado con 199 gestantes entre las 17 y 42 semanas de gestación con signos de posible ruptura de membranas reporta una sensibilidad del 94,4%, especificidad del 98,6%, valor predictivo positivo 92,9% y valor predictivo negativo 90,6% respectivamente para el AmniSure© (39).

Una revisión sobre la evidencia de los métodos para diagnosticar Ruptura de membranas por Caramore y Dresang concluye que la prueba más reciente AmniSure© parece ofrecer una mejor precisión comparada con los métodos convencionales, sin





embargo la significación clínica de un resultado positivo, particularmente durante la labor de parto es incierto (30).

Los casos de falsos positivos que se pueden presentar con esta prueba pueden deberse en el caso de sangrado en una mujer con embarazo patológico. Por lo que no está recomendado realizar esta prueba cuando exista sangrado.

Los casos de falsos negativos pueden ocurrir cuando la muestra es tomada 12 o más horas después de que se ha presumido de que existe ruptura de membranas.

Algunos investigadores concluyen que el AmniSure© es clínicamente útil cuando el médico tiene dudas acerca del diagnóstico; pero no es útil cuando el médico está seguro del diagnóstico (30) (40) (41) (42).

En varios estudios se demostró que el AmniSure© es una prueba con mejores resultados en relación a otros métodos diagnósticos empleados (37) (21) (36).



## CAPÍTULO VII

### 7.1 Conclusiones

- 7.1.1 La edad mínima de las pacientes estudiadas fue 13 años, la máxima 40 y la mediana de 25 años, el mayor porcentaje 19 (60,8%) pacientes tuvieron edades entre los 19 y 29 años, el estado civil más frecuente 54 (41.5%) fue Unión libre, la mayoría provenían de la zona urbana y con nivel de instrucción secundaria 76 (58.5%), en 57 (43,8%) de las pacientes con Ruptura de membranas subclínica el embarazo fue pretérmino y en 73 (56,2%) fueron a término. Manifestaron antecedentes de Ruptura prematura de membranas en gestas anteriores 19 (14,6%) pacientes, y 61 (46.9%) fueron primigestas.
- 7.1.2 Se diagnosticó Ruptura de membranas con la Cristalografía en 28 (21,5%) pacientes y con el AmniSure© en 47 (36,2%) de pacientes.
- 7.1.3 Los valores encontrados para el AmniSure© como prueba diagnóstica para Ruptura prematura de membranas fueron: sensibilidad 89%, especificidad 78%, coeficiente de probabilidad positivo 41,4%, coeficiente de probabilidad negativo 14%, valor predictivo positivo 53% y valor predictivo negativo 96%.



## 7.2 Recomendaciones

- 7.2.1 Se recomienda la utilización AmniSure© como prueba diagnóstica de Ruptura prematura de membranas subclínica por ser precisa, fácil de realizar, no invasiva y rápida, además de su costo relativamente bajo si comparamos con los costos secundarios a complicaciones maternas o fetales debido a un diagnóstico tardío de ésta patología.
- 7.2.2 Se podría recomendar y justificar la inversión económica para disponer de esta prueba e incluirla en la práctica diaria como parte de un protocolo de atención en las pacientes con sospecha de Ruptura prematura de membranas, puesto que nos ayudará a tomar mejores decisiones cuando el diagnóstico es incierto y de esta manera se puede disminuir las hospitalizaciones innecesarias lo que representa una mejor calidad de atención para la paciente y menores costos para el servicio hospitalario.

## 7. Referencias bibliográficas

1. Velásquez EGF. Factores de riesgo materno asociados a ruptura prematura de membranas pretérmino en pacientes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal durante el periodo enero-diciembre, 2008.
2. Falcones Vera S. Resultante Materno–Neonatal en Gestantes con Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino Manejadas con Ampicilina+ Eritromicina en la Sala de Cuidados Intermedios Del Hospital Enrique C Sotomayor [Internet]. 2012 [cited 2013 Oct 17]. Available from: <http://repositorio.ucsg.edu.ec:8080/handle/123456789/128>
3. López Osma FA, Ordóñez Sánchez SA. Ruptura prematura de membranas fetales: de la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2006;57(4):279–90.
4. Arauz JFR, Jiménez GÁ, León JCR, Méndez JAA, Rodríguez OS, Pérez ARP, et al. Manejo de Ruptura Prematura de Membranas Pretérmino [Internet]. 2013 [cited 2013 Oct 16]. Available from: [http://www.comego.org.mx/GPC\\_TextoCompleto/7-Manejo%20de%20ruptura%20prematura%20de%20membranas%20pretermino.pdf](http://www.comego.org.mx/GPC_TextoCompleto/7-Manejo%20de%20ruptura%20prematura%20de%20membranas%20pretermino.pdf)
5. Flores G, Carlos L. Determinación de los principales factores de riesgo maternos en relación a la Ruptura prematura de membranas en pacientes atendidas en el hospital provincial docente Ambato período enero 2011-enero 2012. [Internet]. 2013 [cited 2013 Oct 17]. Available from: <http://repo.uta.edu.ec/handle/123456789/3692>
6. Doren A, Carvajal J. Alternativas de manejo expectante de la rotura prematura de membranas antes de la viabilidad en embarazos únicos. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012;77(3):225–34.
7. Méndez González JA, Aguirre Ramos G, Álvarez Valero R, Velásquez Magaña M, Rojas Poceros G. Hormona gonadotropina coriónica humana vaginal versus cristalografía y papel de nitrazina para el diagnóstico de rotura prematura de membranas. *Anal Méd Mex.* 2007;52(1):22–6.

8. Velez C, Lucitania G, Vargas Cantos KG. Resultados obstetricos y perinatales en la Ruptura prematura de membranas en embarazadas que fueron atendidas en el Hospital Verdi Cevallos Balda de Portoviejo en el primer semestre del año 2011. 2012 [cited 2013 Oct 17]; Available from: <http://www.repositorio.utm.edu.ec/handle/123456789/356>
9. Vigil-De Gracia P, Savransky R, Wuff JA, Gutiérrez JD, de Morais EN. Ruptura prematura de membranas. Vigil- Garcia P Gallo M Espinosa Routi M Embarazo Alto Riesgo Sus Complic. 2013 Oct 17;1:241–8.
10. 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.
11. Mi Lee S, Romero R, Park JW, Kim SM, Park C-W, Korzeniewski SJ, et al. The clinical significance of a positive Amnisure test in women with preterm labor and intact membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Sep;25(9):1690–8.
12. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M. Rotura prematura de membranas, aspectos de interés para la atención primaria de salud. Rev Cuba Med Gen Integral. 2010;26(4):682–93.
13. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. Rev Obstet Gynecol. 2008;1(1):11.
14. Cabrera LO, Palma S, Echeverría G, Rosales P, Castañeda X, López S, et al. Autoridades del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. 2013 Oct 17 [cited 2013 Oct 17]; Available from: <http://clacaidigital.info:8080/xmlui/handle/123456789/391>
15. Kariman N, Afrakhte M, Hedayati M, Fallahian M. Diagnosis of premature rupture of membranes by assessment of urea and creatinine in vaginal washing fluid. Iran J Reprod Med. 2013;11(2):93–100.
16. Del Bianco-Abreu E, Reyna-Villasmil E, Guerra-Velásquez M, Torres-Cepeda D, Mejía-Montilla J, Aragon-Charry J, et al. Valor predictivo del índice de líquido

- amniótico en las complicaciones neonatales. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*. 2012;72(4):227–32.
17. Duran Garnica BI, Jiménez Silva Elba María. Concentración de Creatinina y Gonadotropina corionica humana subunidad beta en fluido vaginal como método diagnóstico de ruptura prematura de membranas. Universidad Central de Venezuela; 2012.
  18. Abdelazim IA, Abdelrazak KM, Al-Kadi M, Yehia AH, Abdulkareem AF. Fetal fibronectin (Quick Check fFN test) versus placental alpha microglobulin-1 (AmniSure test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Sep;290(3):457–64.
  19. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(1):11–22.
  20. Martínez JJR, López JAS, López RA, Iglesias JL. Comparación entre dos pruebas diagnósticas de Ruptura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex*. 2012;80(3):195–200.
  21. Méndez-González J, Aguirre-Ramos G, Álvarez-Valero R, Velázquez-Magaña M, Rojas-Poceros G. Hormona gonadotropina coriónica humana vaginal versus Cristalografía y papel de nitrazina para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas. *AnMed Mex*. 2007;52:22–6.
  22. Ochoa A, Pérez Dettoma J. Amenaza de parto prematuro: Rotura prematura de membranas. Corioamnionitis. In: *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* [Internet]. 2009 [cited 2013 Oct 17]. p. 105–19. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137-66272009000200011&script=scielo\\_](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137-66272009000200011&script=scielo_)
  23. Knapik D, Olejek A. Analysis of cervicovaginal fluid in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Ginekol Pol*. 2011;82(1):50–5.
  24. Abdelazim IA, Makhlof HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure(®) test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol*



- . Obstet. 2012 Apr;285(4):985-9. doi: 10.1007/s00404-011-2106-4. Epub 2011 .  
Oct 30.
25. Palacio M, Kühnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:183.
26. Placental alpha microglobulin-1 (AmniS... [J Obstet Gynaecol Res. 2013] - PubMed - NCBI.htm.
27. Amani K, Deema E, Mohammed L, Sahar A. The evaluation Amnisure for the Detection of Premature Rupture of Membranes. *MOJ Women's Health*. 2015;1.
28. Ng BK, Lim PS, Shafiee MN, Abdul Ghani NA, Mohamed Ismail NA, Omar MH, et al. Comparison between Amnisure Placental Alpha Microglobulin-1 Rapid Immunoassay and Standard Diagnostic Methods for Detection of Rupture of Membranes. *BioMed Res Int [Internet]*. 2013 [cited 2016 Jan 25];2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3773890/>
29. Mercer BM. Preterm Premature Rupture of the Membranes. *Glob Libr Womens Med [Internet]*. 2009 [cited 2015 Aug 24]; Available from: [http://www.glowm.com/index.html?p=glowm.cml/section\\_view&articleid=120](http://www.glowm.com/index.html?p=glowm.cml/section_view&articleid=120)
30. Clinical Policy Bulletin: Non-Invasive Fetal Membranes Rupture Test [Internet]. Aeta Better Health; [cited 2015 Aug 24]. Available from: <http://www.aetnabetterhealth.com/pennsylvania/assets/pdf/provider/guidelines/medical/Medical/0757%20Non-Invasive%20Fetal%20Membranes%20Rupture%20Tests-.pdf>
31. Blair RC, Taylor RA, González Sarmiento A, Alba Ramírez V del C. *Bioestadística*. México: Pearson Educacion; 2008.
32. Akierman A, Iwanicki S. Premature Rupture of Membranes. *Can Fam Physician*. 1988;34:2031.
33. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, Antsaklis A, Breborowicz G, Gratacos E, et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of

- membranes, and preventive tools for preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 May;24(5):659–67.
34. El-Messidi A, Cameron A. Diagnosis of Premature Rupture of Membranes: Inspiration From the Past and Insights for the Future. *J Obstet Gynaecol Can.* 32(6):561–9.
  35. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol.* 2005 Aug;22(6):317–20.
  36. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol.* 2007 Mar;109(3):634–40.
  37. Ng BK, Lim PS, Shafiee MN, Abdul Ghani NA, Mohamed Ismail NA, Omar MH, et al. Comparison between Amnisure Placental Alpha Microglobulin-1 Rapid Immunoassay and Standard Diagnostic Methods for Detection of Rupture of Membranes. *BioMed Res Int.* 2013;2013:1–7.
  38. Kanán A, Emar D, Liswi M, Tashman S. The evaluation of amnisure for the detection of premature rupture of membranes. *MOJ Women's Health.* 2015;1:1.
  39. Birkenmaier A, Ries J-J, Kuhle J, Bürki N, Lapaire O, Hösli I. Placental  $\alpha$ -microglobulin-1 to detect uncertain rupture of membranes in a European cohort of pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Jan;285(1):21–5.
  40. Neil PRL, Wallace EM. Is Amnisure® useful in the management of women with prelabour rupture of the membranes? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010 Dec;50(6):534–8.
  41. Palacio M, Kühnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14(1):183.
  42. Ramsauer B, Vidaeff AC, Hösli I, Park JS, Strauss A, Khodjaeva Z, et al. The diagnosis of rupture of fetal membranes (ROM): a meta-analysis. *J Perinat Med.* 2013 May;41(3):233–40.





## 8. ANEXOS

### Anexo 1: Consentimiento Informado

HOSPITAL:	SERVICIOS DE EMERGENCIA, HOSPITALIZACION Y CONSULTA EXTERNA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA		
FECHA:			
DÍA:	MES:	AÑO:	

Yo \_\_\_\_\_ mayor de edad, con CC. N° \_\_\_\_\_ o como responsable del paciente \_\_\_\_\_ identificado con CC. N° \_\_\_\_\_ autorizo al Dr. (a) \_\_\_\_\_ con profesión o especialidad \_\_\_\_\_, para la realización del procedimiento : Toma de muestra para CRISTALOGRAFIA Y AMNISURE© para el estudio sobre Diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas subclínica, que consiste en colocar a la paciente en posición ginecológica y se realizará especuloscopia, para la Cristalografía se recolectara con un aplicador de algodón estéril la secreción vaginal que se encuentra en el fondo de saco vaginal y se extenderá en una laminilla de vidrio; para el AmniSure© se tomará la muestra de flujo vaginal con una torunda de algodón estéril, dicha torunda se introduce en el vial y se interpreta, teniendo en cuenta que he sido informado claramente sobre el procedimiento y los riesgos que se pueden presentar, siendo estos: Infección, reacciones alérgicas, cicatrices, hemorragia, Hematomas superficiales, desgarros, además se me ha explicado la importancia de un diagnóstico oportuno de la Ruptura Prematura de membranas Subclínica.

Comprendo y acepto que durante el procedimiento pueden aparecer circunstancias imprevisibles o inesperadas, que puedan requerir una extensión del procedimiento original o la realización de otro procedimiento no mencionado arriba.

Al firmar este documento reconozco que los he leído o que me ha sido leído y explicado y que comprendo perfectamente su contenido. Se me han dado amplias oportunidades de formular preguntas y que todas las preguntas que he formulado han sido respondidas o explicadas en forma satisfactoria.

Acepto que la medicina no es una ciencia exacta y que no se me han garantizado los resultados que se esperan de los procedimientos diagnósticos o terapéuticos, en el sentido de que la práctica de la intervención o procedimiento que requiero compromete una actividad de medio, pero no de resultados.

Además se me aclaró que no tengo que cancelar ningún valor económico y que se me da la plena libertad de retirarme si así lo deseo del estudio.

Comprendiendo estas limitaciones, doy mi consentimiento para la realización del procedimiento y firmo a continuación:

FIRMA DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

FIRMA DEL TESTIGO O RESPONSABLE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_ N° DEL REGISTRO: \_\_\_\_\_

**Anexo 2: Formulario de recolección de datos****ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE LA EFICACIA DEL AMNISURE<sup>®</sup> EN COMPARACIÓN CON LA CRISTALOGRAFÍA PARA EL DIAGNÓSTICO DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS SUBCLÍNICA**

FECHA: \_\_\_\_\_ N° DE FORMULARIO \_\_\_\_\_

N° HISTORIA CLINICA \_\_\_\_\_

NOMBRE DE LA PACIENTE: \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_

ESTADO CIVIL: SOLTERA  CASADA  UNIÓN LIBRE  DIVORCIADA **RESIDENCIA:**URBANA  RRRAL **NIVEL DE INSTRUCCIÓN:**NINGUNO  PRIMARIA INCOMPLETA  PRIMARIA COMPLETA SECUNDARIA INCOMPLETA  SECUNDARIA COMPLETA  SUPERIOR 

PARIDAD: \_\_\_\_\_

EDAD GESTACIONAL: \_\_\_\_\_

PRIMIGESTA  SECUNDIGESTA PRETERMINO <37 SG MULTIPARA TÉRMINO 37 O + SG **ANTECEDENTE DE RUPTURA DE MEMBRANAS EN GESTAS ANTERIORES:**SI  NO **RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS SUBCLINICA EN GESTA ACTUAL:**CRISTALOGRAFÍA POSITIVA  AMNISURE POSITIVO CRISTALOGRAFÍA NEGATIVA  AMNISURE NEGATIVO **ÍNDICE DE LÍQUIDO AMNIÓTICO:**POLIHIDRAMNIOS >20  NORMAL ENTRE 8 - 18 LÍQUIDO AMNIÓTICO DISMINUIDO 5-8  OLIGOHIDRAMNIOS < 5 **EMBARAZO GEMELAR:**SI  NO **OBSERVACIONES:**\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Firma del responsable: \_\_\_\_\_



Anexo 3: Documento de aprobación del protocolo

1014

9 FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
COMISIÓN DE ASESORÍA DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN DE ESPECIALIDADES  
HOJA DE CONTROL DE TRÁMITES

<b>Nombre del / la estudiante</b> MED. PAOLA CUMANDA ALVAREZ SACOTO		<b>Nombre del / la directora / a</b> DR. FERNANDO MORENO MONTES	
<b>Título del trabajo de investigación</b> ESTUDIO MULTICENTRICO DE LA EFICACIA DEL AMNISURE EN COMPARACIÓN CON LA CRISTALOGRAFÍA PARA EL DIAGNOSTICO DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS SUBCLINICA			
<b>Secretaría:</b> Fecha de entrega: 18 10 13 Día Mes Año		GINA GONZALEZ C. Nombre de quien recibe	
		194 P G Código	
		Fecha envío Director: 18 10 13 Día Mes Año	
Comisión de Investigación: _____			
Fecha: 19 09 13 Día Mes Año		Firma: <i>[Signature]</i> DR. CARLOS ARELLANO	
<b>Director/a:</b> Fecha de recepción: 12 11 13 Día Mes Año		Nombre del Director / a: Dr. Roberto Herrera Calvo	
Observaciones: _____		Fecha aprobación: 12 11 13 Día Mes Año	
<b>Comisión de Bioética:</b>			
Envío		Fecha aprobación	
Observaciones: <u>APROBADO</u>		Fecha aprobación	
<input type="checkbox"/> No	<input checked="" type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Día	<input type="checkbox"/> Mes
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	<input type="checkbox"/> Día	<input type="checkbox"/> Mes
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	23 11 13	Día Mes Año
<b>Comisión Académica de la Especialidad:</b>			
<i>[Signature]</i> Director		<i>[Signature]</i> Asesor	
<i>[Signature]</i> Docente		Fecha recepción: 27 11 13 Día Mes Año	
Observaciones: _____		Fecha aprobación: 27 11 13 Día Mes Año	
<input type="checkbox"/> No		<input checked="" type="checkbox"/> Si	
<b>Observaciones:</b> <i>Por las características del estudio es necesario que el tiempo de realización de los datos sea de un año y medio para captar una muestra suficiente para el análisis estadístico</i>			

