



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA LABORATORIO CLÍNICO

INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:

**“DETERMINACIÓN DE ALFA-1-PLACENTARIA EN RUPTURA
PREMATURA DE MEMBRANAS Y SU CORRELACIÓN CON LA
CRISTALOGRAFÍA”.**

Requisito previo para optar por el Título de Licenciado en Laboratorio Clínico

Autor: Miranda Delgado, Christian Andrés

Tutora: Dra. Lozada Núñez, Pride Janet

Ambato – Ecuador

Agosto, 2017

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Trabajo de Investigación sobre el tema:

“DETERMINACIÓN DE ALFA-1-PLACENTARIA EN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y SU CORRELACIÓN CON LA CRISTALOGRAFÍA” de Christian Andrés Miranda estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Junio del 2017

LA TUTORA

.....

Dra. Lozada Núñez, Pride Janet

AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO

Los criterios emitidos en el Informe de Investigación **“DETERMINACIÓN DE ALFA-1-PLACENTARIA EN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y SU CORRELACIÓN CON LA CRISTALOGRAFÍA”** como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de mi exclusiva responsabilidad, como autora del trabajo de grado.

Ambato, Junio del 2017

EL AUTOR

.....

Miranda Delgado, Christian Andrés

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de esta tesis o parte de ella un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi tesis con fines de difusión pública; además apruebo la reproducción de esta tesis, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, Junio del 2017

EL AUTOR

.....

Miranda Delgado, Christian Andrés

APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Informe de Investigación sobre el tema **“DETERMINACIÓN DE ALFA-1-PLACENTARIA EN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y SU CORRELACIÓN CON LA CRISTALOGRAFÍA”** de **Christian Andrés Miranda**, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico

Ambato, Agosto del 2017

Para constancia firman

.....

PRESIDENTE/A

.....

1^{ER} VOCAL

.....

2^{DO} VOCAL

DEDICATORIA:

Este trabajo va dedicado primeramente a Dios por ayudarme a superar todas las dificultades y permitirme cumplir un logro más en mis estudios. A mi madre Betty Delgado que ha sido mi pilar fundamental y apoyo incondicional en los estudios y en cada aspecto de mi vida, por inculcarme valores y por esa valentía y coraje que ha sido mi motivación para luchar por mis sueños. A mi abuelita que es mi segunda madre y que siempre ha estado apoyándome y deseando lo mejor para mí. A mis hermanos que siempre están junto a mí dándome ánimos para jamás darme por vencido.

AGRADECIMIENTO:

A mis padres por brindarme el apoyo moral y económico en mis estudios.

A la Universidad Técnica de Ambato y a la Facultad de Ciencias de la Salud por abrirme sus puertas y formarme como un profesional.

A los docentes de la Carrera de Laboratorio Clínico de los cuales aprendí además de grandes conocimientos, también me inculcaron valores de mucha importancia para mi carrera profesional.

A mi Tutora Dra. Janet Lozada por su apoyo y guía en la realización de este trabajo de investigación.

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS.

PÁGINAS PRELIMINARES:

	Pág
PORTADA _____	i
APROBACIÓN DEL TUTOR _____	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO _____	iii
DERECHOS DE AUTOR _____	iv
APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR _____	v
DEDICATORIA _____	vi
AGRADECIMIENTO _____	vii
EXECUTIVE SUMMARY _____	xii
RESUMEN EJECUTIVO _____	xi
INTRODUCCIÓN _____	1

CAPÍTULO I

1. EL PROBLEMA _____	2
1.1.- TEMA: _____	2
1.2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA _____	2
1.2.1.- CONTEXTO: _____	2
1.2.2.- FORMULACIÓN DEL PROBLEMA _____	3
1.2.2.1.- PREGUNTAS DIRECTRICES _____	3
1.3.- JUSTIFICACIÓN _____	3
1.4.- OBJETIVOS _____	5
1.4.1.- Objetivo General _____	5
1.4.2.- Objetivos Específicos _____	6

CAPÍTULO II

2.2. FUNDAMENTO TEÓRICO _____	7
2.2.1. HIDRORREA _____	9
2.2.2. ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS: _____	9
2.2.3. DIAGNÓSTICO DE ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS _____	15
2.2.4. MICROGLOBULINA ALFA PLACENTARIA-1 _____	21

2.3.- HIPÓTESIS _____	24
-----------------------	----

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO _____	25
3.1. NIVEL Y TIPO DE INVESTIGACIÓN _____	25
3.1.1. ENFOQUE INVESTIGATIVO _____	25
3.1.2. MODALIDAD DE INVESTIGACIÓN _____	25
3.1.3. NIVEL DE INVESTIGACIÓN _____	25
3.2 SELECCIÓN DEL ÁREA O ÁMBITO DE ESTUDIO _____	26
3.2.1 DELIMITACIÓN ESPACIAL _____	26
3.2.2 DELIMITACIÓN TEMPORAL _____	26
3.3 POBLACIÓN _____	26
3.3.1 MUESTRA _____	26
3.3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN _____	27
3.6. OPERACIONALIZACION DE VARIABLE IINDEPENDIENTE _____	28
3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE INDEPENDIENTE _____	28
3.7. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE INFORMACIÓN. _____	30
3.8. ASPECTOS ÉTICOS _____	31

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS _____	33
4.1. ANÁLISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS _____	33
4.2. VERIFICACIÓN DE LA HIPÓTESIS _____	38
4.2.1. PLANTEO DE LA HIPÓTESIS _____	38
4.2.2. ESTIMADOR ESTADÍSTICO _____	38
4.2.3. CÁLCULO DEL ESTIMADOR ESTADÍSTICO _____	40
4.2.3. NIVEL DE SIGNIFICANCIA Y REGLA DE DECISIÓN. _____	39

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES _____	46
5.1. CONCLUSIONES _____	46

5.2. RECOMENDACIONES	47
BIBLIOGRAFÍA	48
ANEXOS	55

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Fig. 1. La prueba AmniSure® para el diagnóstico de la rotura de membranas fetales_____	23
Fig. 2. Metodología de la Prueba de AmniSure® _____	32
Fig. 3 Diagrama de Cajas de distribución de la edad _____	34
Fig. 4 Prevalencia de RPM según el rango de edad _____	37
Fig. 5 Distribución de la Probabilidad de eficacia para la prueba alfa 1 placentaria en la RPM _____	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Los factores de riesgo para espontánea ruptura prematura de membranas _____	12
Tabla 2. Realización de las pruebas no invasivas para el diagnóstico de rotura de las membranas fetales _____	21
Tabla 3. Operacionalización de la variable Independiente: Ruptura de Membranas _____	29
Tabla 4. Operacionalización de la variable dependiente: Alfa 1 placentaria ____	30
Tabla 5. Grupos etarios de las mujeres Gestantes _____	35
Tabla 6. Prevalencia de Ruptura de Membranas _____	35
Tabla 7. Prevalencia de RPM según el rango de edad _____	36
Tabla 8. Distribución de la edad gestacional en la Población _____	36
Tabla 9. Tabla de contingencia entre RPM y alfa 1 placentaria _____	39
Tabla 10. Calculo de la significancia para la prueba de alfa 1 placentaria en el diagnóstico de RPM _____	40
Tabla 11. Correlación entre la aplicación de Cristalografía en RPM _____	42
Tabla 12. Correlación entre la aplicación de alfa 1 placentaria en RPM _____	42
Tabla 13. Tabla de contingencia de Cristalografía para RPM _____	43
Tabla 14. Tabla de contingencia de α 1placentaria para RPM _____	44

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

**“DETERMINACIÓN DE ALFA-1-PLACENTARIA EN RUPTURA
PREMATURA DE MEMBRANAS Y SU CORRELACIÓN CON LA
CRISTALOGRAFÍA”**

Autor: Miranda Delgado, Christian Andrés.

Tutor: Dra. Lozada Núñez, Pride Janet.

Fecha: Junio del 2017

RESUMEN

La rotura Prematura de membranas (RPM), puede ser un diagnóstico difícil de confirmar. La incertidumbre del médico a menudo conduce a una intervención innecesaria por razones de manejo del riesgo. El Objetivo del presente estudio es comparar la prueba de cristalografía con un inmunoensayo para determinar la microglobulina alfa placentaria-1 (PAMG-1), en relación a una evaluación de la utilidad clínica. Se trató de un estudio prospectivo, observacional de 60 mujeres con antecedentes de Hidrorrea, a las que se les realizó las dos pruebas antes mencionadas. La cristalografía como método diagnóstico apenas presentó un 52,6% de diagnósticos verdaderos positivos, existió un 54,5% de falsos positivos y tan solo un 45,5% de verdaderos negativos, la prueba de detección de alfa 1-placentaria tuvo una sensibilidad del 100%. La PAMG-1 es clínicamente útil cuando el clínico no está seguro sobre el diagnóstico pero no es útil cuando el clínico confía en el diagnóstico. El uso de PAMG-1 en mujeres donde el diagnóstico es incierto es probable que cambie significativamente el manejo.

PALABRAS CLAVES:

RUPTURA_PREMATURA_DE_MEMBRANAS, PAMG-1,
CRISTALOGRAFÍA, HIDRORREA.

TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO

FACULTY OF HEALTH SCIENCES

CAREER OF CLINICAL LABORATORY

**"DETERMINATION OF ALPHA-1-PLACENTARY IN MEMBRANE
PREMATURE RUPTURE AND ITS CORRELATION WITH
CRYSTALLOGRAPHY"**

Author: Miranda, Christian Andrés.

Tutor: Dra. Lozada, Pride Janeth.

Date: June 2017

EXECUTIVE SUMMARY

Premature rupture of membranes (RPM) may be a difficult diagnosis to confirm. The doctor's uncertainty often leads to unnecessary intervention for risk management reasons. The objective of the present study is to compare the crystallography test with an immunoassay to determine alpha-placental microglobulin-1 (PAMG-1), in relation to an evaluation of clinical utility. It was a prospective, observational study of 60 women with a history of Hidrorrea, who underwent the two tests mentioned above. The crystallography as a diagnostic method showed only 52.6% of true positive diagnoses, 54.5% of false positives and only 45.5% of true negative, the detection of 1-placental alpha had a sensitivity of 100%. PAMG-1 is clinically useful when the clinician is uncertain about the diagnosis but is not useful when the clinician relies on the diagnosis. The use of PAMG-1 in women where the diagnosis is uncertain is likely to significantly change management.

KEYWORDS:

PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES, PAMG-1,
CRYSTALLOGRAPHY, HYDRORRHEA.

INTRODUCCIÓN:

La disrupción de las membranas fetales antes del inicio del trabajo, conocidos comúnmente como la ruptura prematura de las membranas, es una complicación frecuente del embarazo. La (RPM) ocurre en el 8 - 10% de todos los embarazos y es la principal causa de los partos antes de término (<37 semanas de gestación) es decir, se asocia con aproximadamente un tercio de todos los nacimientos prematuros.

Las membranas fetales tienen una estructura estratificada con características bioquímicas especiales que les proporcionan la capacidad de adaptarse a la expansión que se produce durante el embarazo, lo que da como resultado de aumentar el tamaño del feto y la cantidad el líquido amniótico. Las Membranas fetales se componen de dos capas, el amnios que se enfrenta a la cavidad amniótica y el corion que se encuentra hacia la decidua. Integridad de la membrana es esencial para asegurar un embarazo de curso normal.

La evidencia sugiere que los mecanismos implicados en la rotura de las membranas incluyen eventos bioquímicos, inmunológicos y bacteriológicos. Actualmente, está ampliamente aceptado que la rotura de las membranas se asocia con cambios estructurales, causados por procesos inflamatorios inducidos por cambios endocrino o procesos infecciosos, tanto locales o sistémicos.

El presente proyecto plantea la realización de alfa-1-placentaria en las pacientes con hidrorrea que se presume para el diagnóstico eficiente ante la presunción de Ruptura Prematura de las Membranas fetales y correlacionar con la cristalografía para determinar su validez.

CAPÍTULO I

1. EL PROBLEMA

1.1.- TEMA:

“DETERMINACIÓN DE ALFA-1-PLACENTARIA EN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y SU CORRELACIÓN CON LA CRISTALOGRAFÍA”.

1.2- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.2.1.- CONTEXTO:

El parto prematuro ocurre en aproximadamente el 12% de los embarazos (1). La rotura prematura de las membranas, es considerada un subtipo de trabajo de parto prematuro, se define como la ruptura espontánea de la membrana sin comienzo de la labor de parto y que se produce antes de las 37 semanas de gestación. La ruptura prematura de membranas ocurre en aproximadamente el 3% de los embarazos y resulta en un tercio de los nacimientos prematuros. Sigue siendo la principal causa de partos prematuros, mortalidad y morbilidad neonatal (2) (3).

La rotura espontánea de las membranas puede ocurrir en cualquier edad gestacional y presenta un problema clínico particularmente grave si ocurre antes de las 37 semanas de gestación como antes se mencionó, otros autores manifiestan que es responsable del 20-40% de los nacimientos prematuros (4).

Las principales complicaciones y consecuencias de la Ruptura de las membranas fetales están relacionados con la edad gestacional en el momento que se produce, el tiempo que ha transcurrido desde la rotura hasta el nacimiento puede ser la causa de una infección concomitante que pueden afectar tanto al feto como a la madre, además de estas condiciones específicas puede aparecer problemas como

oligohidramnios, compresión de la médula, desprendimiento o prolapso del cordón umbilical (5).

El diagnóstico preciso de la Ruptura Prematura de Membranas junto con las intervenciones obstétricas apropiadas, de acuerdo con la edad gestacional, son de importancia clave para limitar el riesgo potencial planteado por estos resultados maternos y fetales adversos.

1.2.2.- FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿La prueba de alfa-1-placentaria tiene utilidad diagnóstica ante la sospecha de Ruptura prematura de membranas en las pacientes que acuden por hidrorrea antes de las 37 semanas de gestación?

1.2.2.1.- PREGUNTAS DIRECTRICES

¿Qué resultado da la prueba cualitativa de alfa-1-placentaria en las pacientes con hidrorrea de una edad gestacional menor de 37 semanas?

¿Cuál es la relación de cristalografía positiva en las pacientes con hidrorrea y como se presenta la prueba de alfa -1 placentaria en estas pacientes?

¿Qué tan eficaz es la prueba de alfa 1 placentaria en la Ruptura Prematura de Membranas en las pacientes con hidrorrea?

1.3.- JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico exacto y oportuno de la Rotura de Membranas es imprescindible para informar y guiar las intervenciones específicas por edad gestacional para optimizar los resultados perinatales y reducir el riesgo de complicaciones graves, incluyendo parto prematuro e infecciones como corioamnionitis y sepsis neonatal (5).

Un diagnóstico incorrecto de la Rotura prematura de Membranas (es decir, falsos positivos) también puede tener consecuencias clínicas graves tales como la

iniciación de intervenciones obstétricas innecesarias que pueden incluir hospitalización, administración de medicamentos, y el parto prematuro, incluso daños a la salud provocados involuntariamente. (6)

Sin una clara evidencia de la pérdida de líquido amniótico observado por examen con espéculo, el diagnóstico de la Rotura prematura de membranas puede ser con frecuencia incierto, por lo que se necesitan pruebas de diagnóstico apropiadas y complementarias para la toma de decisiones. La confirmación del diagnóstico en los casos ambiguos es un reto importante en la práctica obstétrica actual, ya que el diagnóstico correcto es necesario con el fin de decidir sobre la gestión más adecuada y en última instancia, para reducir las complicaciones tanto maternas y fetales.

La prueba óptima debe ser específica para el líquido amniótico y no se verá afectado por la contaminación de otras sustancias corporales o medicamentos vaginales. Múltiples pruebas con rendimiento variable, están disponibles con el fin de evaluar la integridad de las membranas fetales (7) (8), incluyendo pruebas citológicas, bioquímicas, o técnicas colorimétricas y de ultrasonido.

Limitaciones de la exactitud de las pruebas, por ejemplo, una escasa especificidad (es decir, una alta proporción de falsos positivos), pueden conducir a intervenciones innecesarias, como la hospitalización, el tratamiento antibiótico, la aplicación de corticosteroides (9) e incluso la inducción del parto (10) (11). Por el contrario, la baja sensibilidad (es decir, una alta proporción de falsos negativos) puede ser tranquilizadora y retrasar o privar a las mujeres de los tratamientos apropiados, lo que aumenta el riesgo potencial de morbilidad materna fetal y mortalidad. (12)

La calidad y la técnica poco invasiva de las pruebas tradicionales, tales como la prueba de helechos y nitrazina, tienen una alta tasa de resultados falsos negativos y falsos positivos en los casos en que las mujeres tienen infecciones vaginales o la presencia de semen, sangre o tratamientos tópicos (13).

Nuevas pruebas no invasivas se han desarrollado en los últimos 15-20 años, con un formato de varilla de prueba simple, basado en la detección de proteínas específicas que se encuentran en el líquido amniótico y que combinan altas tasas de sensibilidad con menor cantidad de falsos positivos. Hay una serie de pruebas de inmunoensayo rápido disponibles en el mercado, diseñadas para detectar la presencia de la proteína placentaria alfa-1 que se trata de una macroglobulina (PAMG-1), Es una proteína excretada y sintetizado en las células deciduales y el hígado fetal, y se ha detectado en el líquido amniótico durante el embarazo (14).

La alfa 1 placentaria es una prueba rápida, aplicada en el punto de atención, se trata de una prueba cualitativa inmunocromatográfica. Este dispositivo de diagnóstico utiliza un enfoque único monoclonal / policlonal de anticuerpos para detectar dos proteínas diferentes que se encuentran en el líquido amniótico a elevadas concentraciones. Al detectar alfa-1 se puede decir que se trata de líquido amniótico. Sin embargo, la proteína en mención es sintetizada por el hígado fetal y saco vitelino en poca cantidad antes del tercer trimestre de embarazo, y alcanza su pico de concentración al final del segundo / tercer trimestre del embarazo temprano. (15)

La aplicación de una prueba con mayor sensibilidad aumenta la probabilidad de que se detectarán las enfermedades, en este caso la rotura prematura de membranas sobre todo en el pacientes con un embarazo que termina de forma prematura, por lo que un diagnóstico preciso de la rotura de membranas fetales es más crucial, donde la importancia y el impacto de este estudio retoman importancia, las principales beneficiarias son las pacientes que acuden con cuadro de hidrorrea donde se sospecha rotura de membranas, y los beneficiarios indirectos son los profesionales de la salud que aplicaran esta evidencia clínica en la práctica.

1.4.- OBJETIVOS

1.4.1.- Objetivo General

- Determinar la utilidad diagnóstica de la prueba alfa-1-placentaria para Rotura Prematura de Membranas en las pacientes que acuden por hidrorrea antes de las 37 semanas de Gestación.

1.4.2.- Objetivos Específicos

- Determinar de forma cualitativa la presencia de alfa-1-placentaria en pacientes gestantes de menos de 37 semanas con hidrorrea
- Correlacionar la prueba de cristalografía positiva con presencia de alfa -1 placentaria en hidrorrea en las pacientes gestantes con menos de 37 semanas de embarazo.
- Determinar la sensibilidad de la alfa 1 placentaria cualitativa en la Ruptura prematura de Membranas en gestantes de menos de 37 semanas de embarazo.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ESTADO DE ARTE

La integridad del amnios-corion es un importante para la preservación de un embarazo normal en el ser humano. El diagnóstico de la situación de las membranas fetales tradicionalmente se ha reducido a intactas o rotas. En las últimas décadas, se han acumulado pruebas que demuestra que este enfoque clínico bien puede ser una simplificación más. Prácticamente, todos los órganos maternos experimentaron cambios patológicos o fisiológicos, eventualmente durante la duración del período de gestación. Se propone que las membranas fetales también se ven afectadas de manera significativa por los cambios patológicos como infecciones sistémicas y del tracto genital. El diagnóstico preciso, específico, simplificado y de bajo costo para el estado de las fetales membranas es de importancia crítica para la evaluación del riesgo para el embarazo seguido de un tratamiento eficaz y rápido. La presencia de la placenta alfa microglobulina- 1 en la vagina indica específicamente una interrupción en la integridad de las membranas fetales y puede significar indirectamente mayor riesgo de parto prematuro. Se ha recomendado más investigación para caracterizar adecuadamente este marcador y su importancia en el cuidado de la mujer embarazada en riesgo de parto prematuro (16).

Uchenna, et al. (17), en un estudio donde buscaron determinar el rendimiento diagnóstico de la prueba de placenta alfa-microglobulina-1 en comparación con la evaluación clínica convencional en mujeres con rotura pre-labor prolongada de las membranas. Se realizó un estudio doble ciego de mujeres con síntomas y signos de Rotura de Membranas en Nnamdi Azikiwe University Teaching Hospital, Nnewi y el Hospital de Enseñanza de la Universidad de Nigeria, en el sureste de Nigeria usando cristalografía para diagnóstico de rotura de membranas y compararon con la prueba de placenta alfa-microglobulina-1. Las mujeres fueron incluidas si sus síntomas, signos o quejas sugestivas de PROM duraran más de 24

horas. La confirmación de rotura de membranas se realizó después del parto usando cualquiera de dos de estos criterios clínicos: parto, con evidencia de corioamnionitis, membranas obviamente rotas antes del parto y resultados perinatales adversos fuertemente correlacionados con rotura de membranas en un periodo prolongado. Obtuvieron que el valor de precisión, especificidad y sensibilidad de la cristalografía fue de 72,5; 36,8 y 86,0% menor que para la prueba alfa 1 placentaria, que fue de 95,7; 94,1 y 96,2%. En casos equívocos, y concluyeron que la prueba de alfa 1 placentaria fue significativamente más precisa que la cristalografía (92,3% frente a 38,5%, $p < 0,001$). Este estudio en mujeres con rotura prolongada confirma que la prueba alfa-1 placentaria tiene una alta precisión diagnóstica independientemente de la duración de la rotura de membranas antes de la evaluación clínica (17).

Otro estudio realizado en 2016 (18) evaluó si el uso de la alfa-microglobulina-1 placentaria era útil para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas prematuros y su rentabilidad en entornos de recursos limitados. Donde se diseñó un modelo analítico de decisión desde la perspectiva de un tercer pagador para determinar la rentabilidad de la prueba PAMG-1 en comparación con la prueba diagnóstica tradicional: Nitrazina y Cristalografía en el diagnóstico de ruptura prematura de membranas en un Escenario de recursos limitados. El resultado primario de salud de interés fue el número de transferencias hospitalarias evitadas por cada 1.000 pacientes seleccionadas. Las probabilidades básicas y las suposiciones de costos se derivaron de la literatura publicada. Se Realizó un análisis de sensibilidad utilizando modelos determinísticos y probabilísticos. Donde se obtuvo que el uso de una prueba de alfa-microglobulina-1 placentaria fue la estrategia efectiva en relación al costo-efectividad. La prueba alfa-microglobulina-1 placentaria evitó transferencias hospitalarias de 447 pacientes verdaderamente negativos por 1.000 evaluados a un costo de \$ 143,407 (vs. \$ 320.82 por transferencia hospitalaria evitada). La prueba tradicional evitó transferencias hospitalarias de 395 pacientes verdaderamente negativos por 1.000 evaluados a un costo de \$ 172.652 (vs. \$ 437.40 por transferencia hospitalaria evitada). En una simulación Monte Carlo de 10 millones de ensayos, la prueba fue seleccionada como la estrategia más rentable con una frecuencia de 74%. La

prueba tradicional sólo se seleccionó con una frecuencia del 26%. La estrategia de "no hacer nada" no fue seleccionada durante el juicio (19).

Por lo que se concluye que entre las mujeres que se presentan en escenarios de recursos limitados con antecedentes sospechosos de rotura pretérmino de forma prematura de las membranas entre las 24 y 36 semanas de gestación, el análisis proporciona evidencia que sugiere que la prueba de alfa-microglobulina-1 placentaria es la estrategia de prueba más rentable (19).

En un estudio realizado por Echebiri & Colaboradores (19) donde se buscó evaluar si la prueba de placenta alfa-microglobulina (PAMG) -1 frente a la prueba combinada de diagnóstico tradicional de pooling, nitrazina y hehecho sería una estrategia de cribado rentable en el establecimiento de ruptura prematura de membranas, se utilizó un modelo de análisis de decisión para estimar el impacto económico de la prueba PAMG-1 versus el CTDT en los costos de la entrega prematura desde una perspectiva societal. Nuestro resultado primario fue el costo beneficio anual por persona analizada. Las hipótesis de las probabilidades básicas y los costos se derivaron de la literatura publicada. Realizamos análisis de sensibilidad utilizando modelos determinísticos y probabilísticos. Las estimaciones de costos reflejan los dólares de 2013. El beneficio neto anual de PAMG-1 fue de \$ 20,014 por persona probada, mientras que el CTDT tuvo un beneficio neto de \$ 15,757 por persona probada. Si la probabilidad de ruptura es <38%, PAMG-1 será rentable con un beneficio neto anual de \$ 16,000-37,000 por persona probada, mientras que CTDT tendrá un beneficio neto anual de \$ 16,000-19,500 por persona probada. Si la probabilidad de ruptura es > 38%, el CTDT es más rentable. Las simulaciones de Monte Carlo de 1 millón de ensayos seleccionaron a PAMG-1 como la estrategia óptima con una frecuencia de 89%, mientras que el CTDT fue seleccionado como la estrategia óptima con una frecuencia del 11%. Los análisis de sensibilidad fueron robustos. Por lo que se concluyó que el costo-beneficio proporciona la evidencia económica para la adopción de PAMG-1 en el diagnóstico de ruptura prematura de membranas en presentaciones inciertas y cuando CTDT es equívoca a las 34 a <37 semanas de gestación (18).

2.2. FUNDAMENTO TEÓRICO:

2.2.1. HIDRORREA:

La descarga de un fluido acuoso de la vagina durante el embarazo o también llamado agua de fuente es conocido con el nombre técnico de Hidrorrea, este término es utilizado para describir este signo importante en el proceso de gestación, muchas de las veces se lo confunde con orina y otros fluidos vaginales como secreciones abundantes por infecciones vaginales. Generalmente es un signo que se asocia a la rotura de las membranas fetales y es un factor de riesgo para el parto pretérmino. (19) (20)

2.2.2. ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS:

Las membranas fetales normalmente permanecen inalteradas hasta el final de la gestación (20). La ruptura prematura de las membranas es la rotura de las membranas fetales antes del inicio del parto. En la mayoría de los casos, esto ocurre a corto plazo, pero cuando la ruptura de la membrana se produce antes de las 37 semanas de gestación, se conoce como rotura de membranas pretérmino. La rotura pretérmino complica aproximadamente el 3% de los embarazos y conduce a un tercio de los nacimientos prematuros. (21)

Aumenta el riesgo de prematuridad y conduce a otras complicaciones perinatales y neonatales, incluido un 1 a 2% de riesgo de muerte fetal. (22)

Una de las complicaciones más comunes de la rotura prematura es el parto prematuro. El período latente, que es el tiempo desde la ruptura de la membrana hasta el parto, es generalmente inversamente proporcional a la edad gestacional en la que se produce la rotura. Por ejemplo, un gran estudio (23) de pacientes a término reveló que el 95% de los pacientes entregó dentro de aproximadamente un día de rotura, mientras que un metaanálisis evaluando pacientes con rotura prematura de membranas entre 16 y 26 semanas de gestación determinó que el

57% de pacientes entregaron dentro de una Semana, y el 22% tuvo un período latente de cuatro semanas (24).

Cuando la rotura prematura ocurre demasiado pronto, los recién nacidos supervivientes pueden desarrollar secuelas como mal presentación, compresión del cordón umbilical, oligohidramnios, enterocolitis necrotizante, deterioro neurológico, hemorragia intraventricular y síndrome de dificultad respiratoria (25).

2.2.2.1. Alcance del problema:

Aproximadamente 8% a 10% de los embarazos pretérmino experimentará Rotura prematura de Membranas espontáneamente antes de la aparición de la actividad uterina. (26) Y esto complica del 2% al 4% del total de los embarazos unigesta y del 7% al 20% de los embarazos de gemelos.

Es la causa identificable líder de parto prematuro y representa aproximadamente el 18% a 20% de las muertes perinatales en el Mundo. (3)

2.2.2.2. Etiología y Factores de Riesgo

Los estudios histológicos del sitio de la rotura de membranas a término han demostrado una zona de alteración de la morfología caracterizada por el engrosamiento de los componentes del tejido conectivo de las membranas, el adelgazamiento de la capa del citotrofoblasto y de la decidua, la interrupción de las conexiones entre el amnios y el corion. Estos cambios fisiológicos normales acompañan la maduración cervical en preparación para el parto a término, y dan como resultado el debilitamiento focal de las membranas fetales en la región del orificio cervical interno que predispone a la ruptura en ese sitio. A nivel celular, estos cambios son el resultado de la liberación de fosfolipasas, eicosanoides (especialmente la prostaglandina E2), citoquinas, elastasas, metaloproteinasas de la matriz, y otras proteasas en respuesta a un estímulo fisiológico o patológico. (15)

Un número de factores de riesgo de ruptura prematura de membranas han sido identificados en la Tabla 1.

Tabla 1: Los factores de riesgo para espontánea ruptura prematura de membranas

Los factores maternos
<ul style="list-style-type: none"> ● La ruptura prematura de membranas (RPM) en un embarazo anterior (riesgo de recurrencia es del 16% -32% en comparación con el 4% en las mujeres con un parto antes de término sin complicaciones) ● Sangrado vaginal antes del parto ● Terapia crónica con esteroides ● Trastornos vasculares del colágeno (como el síndrome de Ehlers-Danlos, lupus eritematoso sistémico) ● Traumatismo abdominal directo ● Trabajo prematuro ● Fumar cigarrillos ● Las drogas ● Anemia ● Bajo índice de masa corporal ($IMC < 19,8 \text{ kg / m}^2$) ● Las deficiencias nutricionales de ácido ascórbico y cobre ● El bajo nivel socioeconómico
Factores uteroplacentarios
<ul style="list-style-type: none"> ● Anomalías uterinas (como tabique uterino) ● El desprendimiento de placenta (puede representar entre el 10% -15% de la RPM pretérmino) ● Dilatación cervical avanzada (insuficiencia cervical) ● Conización cervical previa ● Acortamiento cervical en el segundo trimestre ($< 2,5 \text{ cm}$) ● Uterina sobredistensión (polihidramnios, embarazo múltiple) ● Infección intraamniótica (corioamnionitis) ● Exámenes vaginales múltiples bimanual (pero no espéculo estéril o exámenes de ultrasonido transvaginal)
Factores fetales
<ul style="list-style-type: none"> ● El embarazo múltiple (RPM pretérmino complica 7% -10% de los embarazos de gemelos)

Comité ACOG Práctica en Boletines-Obstetricia (27).

La infección intra-amniótica y hemorragia decidual (desprendimiento de la placenta) que ocurren lejos del término, por ejemplo, puede liberar proteasas en los tejidos coriodecidual y líquido amniótico, lo que lleva a la ruptura de las membranas. De hecho, el desprendimiento de la placenta se ve en el 4% y el 12% de los embarazos complicados por la Ruptura Prematura de Membranas en estado

pretérmino, y es más común en los embarazos complicados antes de las 28 semanas de gestación. (28)

Sin embargo, si se trata de una consecuencia de la descompresión uterina aguda no se conoce el mecanismo etiológico. Los Procedimientos uterinos invasivos realizados durante el embarazo (amniocentesis, muestreo de vellosidades coriónicas, fetocospia, y cerclaje cervical) pueden dañar las membranas, haciendo que se escape líquido, pero estos son causas poco frecuentes y lo más probable es que estas gestas terminen antes de tiempo por compromiso del bienestar fetal (4).

El riesgo de recurrencia de Rotura Prematura de Membranas es de 16% al 32%, en comparación con aproximadamente el 4% en las mujeres con un parto antes de término sin complicaciones. (29)

Este porcentaje puede incrementarse si existe evidencia de contracciones uterinas cervicales en el segundo trimestre. Sin embargo, la mayoría de los casos de Roturas Prematuras de Membranas en gestas pretérmino se presentan en mujeres por lo demás sanas sin factores de riesgo identificables (30).

Los factores epidemiológicos y los factores históricos que se saben no están asociados con Rotura prematura de Membranas en partos prematuros, pero se conoce que incluyen las relaciones sexuales, exámenes espéculo, el ejercicio de la madre, y la paridad (30).

2.2.2.3. La historia natural de los embarazos complicados por Rotura prematura de membranas

El Periodo de Latencia se refiere al intervalo entre la rotura de las membranas y el inicio del parto (30).

Un número de factores se sabe que afectan el período de latencia, incluyendo:

La edad gestacional: Existe una relación inversa entre la edad gestacional en el momento de Rotura de las Membranas y la latencia. En el plazo, el 50% de los embarazos complicados por Rotura de Membranas entran en trabajo de parto espontáneamente dentro de las 12 horas, el 70% dentro de

las 24 horas, el 85% dentro de las 48 horas, y el 95% dentro de las 72 horas en ausencia de intervención obstétrica. (31)

En las mujeres con Rotura Prematura de Membranas lejos del término, el 50% va a entrar en trabajo de parto dentro de 24 a 48 horas y de 70% a 90% dentro de 7 días. Por otra parte, las mujeres con Rotura prematura de Membranas a las 24 a 28 semanas de gestación son propensas a tener un período de latencia más larga que aquellos más cerca de término (31).

Grado de oligohidramnios: Cuanto más grave sea el grado de oligohidramnios, más corto es el período de latencia. El oligohidramnios severo pueden representar un agujero más grande en las membranas o evidencia de compromiso fetal temprano con la producción de orina disminuida por parte del feto. (32)

Espesor del miometrio medido por ecográfico: La evidencia del excesivo adelgazamiento del miometrio en mujeres con Rotura Prematura de Membranas en parto prematuro con un diámetro <12 mm medido por ecografía transabdominal se ha asociado con un intervalo de latencia más corto. (33)

Número de fetos: En general, los embarazos de gemelos complicados por la Rotura Prematura de Membranas en parto pretérmino tienen un período de latencia más corto que los embarazos únicos. (34)

Las complicaciones del embarazo: La evidencia de las complicaciones del embarazo (como la infección intra-amniótica, desprendimiento de la placenta) o desalentadoras pruebas fetales con evidencia de signos de compromiso del bienestar fetal (anteriormente conocido como sufrimiento fetal) dará lugar a un parto prematuro y un intervalo de latencia más corta (26).

2.2.2.4. Complicaciones de la Ruptura Prematura de Membranas

Las membranas fetales sirven como una barrera a la infección ascendente. Una vez que las membranas se rompen, tanto para la madre como para el feto están en riesgo de infección y de otras complicaciones (13).

Las complicaciones neonatales se relacionan principalmente con la edad gestacional en la ruptura de las membranas. En un parto prematuro se asocia con un aumento de 4 veces en la mortalidad perinatal y un aumento de 3 veces en la morbilidad neonatal, incluyendo el síndrome de dificultad respiratoria (RDS), que se produce en 10% a 40% de las mujeres con Rotura Prematura de Membranas y es responsable de 40% a 70% de las muertes neonatales; la infección intraamniótica polimicrobiana, que se produce en 15% a 30% de las mujeres con Rotura Prematura de Membranas representa el 3% a 20% de las muertes neonatales; y la hemorragia intraventricular. (13)

A pesar de las sugerencias iniciales, el peso de la evidencia en la literatura sugiere que la Rotura Prematura de Membranas en partos pretérminos no está asociada con una aceleración de la maduración pulmonar. (35)

Otras complicaciones neonatales incluyen hipoplasia pulmonar fetal, que se desarrolla en el 26% de la Rotura Prematura de Membranas en partos pre término antes de las 22 semanas; deformidades esqueléticas, que complican el 12%, en relación con la gravedad y la duración de la Rotura; El prolapso del cordón, especialmente en embarazos con una presentación no del vértice; y el aumento de la cesárea para la presentación anómala (35).

El oligohidramnios severo en el ajuste de los resultados de la Rotura Prematura de Membranas en los prematuros, ya que se evidencia un aumento de la incidencia de la compresión de la médula y la prueba fetal anormal (sufrimiento fetal) en un trabajo de parto, dando lugar a un nuevo aumento del riesgo de parto por cesárea. En esta configuración, la amnioinfusión con solución salina puede disminuir el riesgo de parto por cesárea, pero tal enfoque y la mejora del resultado perinatal no está claro. La Rotura Prematura de Membranas en partos pretérmino y la

exposición a la inflamación / infección intrauterina se han asociado con un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo del neonato. (36)

La infección, accidente espinal, y otros factores contribuyen al riesgo de 1% a 2% de muerte fetal intrauterina (muerte fetal) después de la Rotura Prematura de Membranas. (37)

Las complicaciones maternas incluyen infección clínicamente evidente intra-amnióticas, que se produce en el 13% al 60% de mujeres pre término en comparación con 1% a término, y endometritis posparto, que se produce en el 2% al 13% de las mujeres con Rotura Prematura de las Membranas en partos prematuros (38).

La corioamnionitis es más frecuente en las mujeres con Rotura Prematura de Membranas prolongada en el parto prematuro, y se sabe que el oligohidramnios severo, los múltiples exámenes vaginales, y la Rotura Prematura de Membranas a una edad gestacional afecta directamente la probabilidad de una recuperación adecuada en la madre. Además, debido a que más fetos con Rotura Prematura de Membranas se han evidenciado mala presentación (por ejemplo, de nalgas), el riesgo de parto por cesárea, con sus consiguientes riesgos quirúrgicos para la parturienta es mayor, en comparación con los partos a término (38).

2.2.3. DIAGNÓSTICO DE ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS:

El diagnóstico requiere una historia completa, examen físico y algunos estudios de laboratorio. Los pacientes suelen reportar un chorro repentino de líquido con fuga continua. Los médicos deben preguntar si la paciente ha presentado contracciones uterinas, sangrando vaginal, ha tenido coito recientemente o fiebre. Es importante verificar la fecha de nacimiento estimada porque esta información dirigirá el tratamiento posterior. El médico debe realizar un examen de espéculo para evaluar si hay dilatación cervical y si el borramiento del cuello uterino está presente. Cuando se sospecha de rotura pretérmino, es importante evitar realizar un examen cervical digital; Se ha demostrado que estos exámenes aumentan la morbilidad y la mortalidad. (39)

El acortamiento del período latente puede conducir a una mayor morbilidad infecciosa y secuelas del parto prematuro. A algunos médicos les preocupa que no realizar un examen digital puede conducir al diagnóstico erróneo del parto pretérmino avanzado con parto inminente, lo que tiene importantes implicaciones para los pacientes que requieren la transferencia a un centro de atención terciaria; Sin embargo, una comparación prospectiva encontró que la diferencia entre exámenes digitales y especulares no era clínicamente significativa. Los médicos deben tener la seguridad de que una inspección visual cuidadosa mediante un examen de espéculo es el método más seguro para determinar si la dilatación se ha producido después de la rotura pretérmino (40).

La evidencia de la acumulación de líquido en la vagina, o fugas desde el hueso cervical cuando el paciente tose o cuando se aplica la presión de fondo, ayudará a determinar la presencia de hidrorrea. Los métodos diagnósticos que utilizan el papel de nitrazina y la determinación del helechito (**crystalografía**) y tienen sensibilidades cercanas al 90 por ciento. (41)

El pH vaginal normal está entre 4,5 y 6,0, mientras que el líquido amniótico es más alcalino, con un pH de 7,1 a 7,3. El papel de nitrazina se vuelve azul cuando el pH está por encima de 6,0; Sin embargo, la presencia de sustancias contaminantes (por ejemplo, sangre, semen, antisépticos alcalinos) también puede hacer que el papel de nitrazina se vuelva azul, dando un resultado falso positivo. (41)

La vaginosis bacteriana puede producir un resultado similar. Se debe usar un hisopo separado para obtener líquido de la parte posterior del fórnix o paredes laterales vaginales. Una vez que el líquido se ha secado en la placa, el analista puede comprobar si hay cristalización en forma de helechos (arborización) bajo un microscopio de baja potencia. La presencia de cristalización en helechos indica rotura de membranas. Es importante señalar que la sangre vaginal puede oscurecer la presencia de helechos, y que el moco cervical puede resultar en un resultado falso positivo si se ha tomado la muestra del orificio cervical externo. Durante el examen del espéculo, se debe realizar una sonda de ADN o un cultivo cervical

para clamidia y gonorrea, ya que las mujeres con estas infecciones son siete veces más propensas a tener rotura prematura. (42)

2.2.3.1. Diagnóstico diferencial

La rotura de las membranas se presenta típicamente como un gran chorro de fluido vaginal clara o como un goteo constante. El diagnóstico diferencial incluye la pérdida de orina (incontinencia urinaria); flujo vaginal excesivo, tales como la descarga fisiológica o vaginosis bacteriana; y el moco cervical (tapón mucoso) como un signo de parto inminente. La Rotura Prematura de Membranas en parto pre término es en gran medida un diagnóstico clínico. Por lo general se sugiere por una historia de secreción vaginal acuosa y se confirma con el examen con espéculo estéril. El estándar de oro tradicional mínimamente invasiva para el diagnóstico de la Rotura de Membranas se basa en la capacidad clínico para documentar 3 signos clínicos en el examen con espéculo estéril: (i) la agrupación visual de líquido claro en el fondo de saco posterior de la vagina o fugas del líquido desde el orificio cervical; (ii) un pH alcalino de la descarga cervicovaginal, que normalmente se demuestra al ver si la descarga se vuelve en el papel de nitrazina de amarillo a azul (prueba nitrazina); y / o (iii) ferning microscópica de la secreción cervicovaginal en el secado. La evidencia de la disminución de volumen de líquido amniótico (por examen de ultrasonido o de Leopold) por sí sola no puede confirmar el diagnóstico, pero puede ayudar a sugerir el entorno clínico apropiado (42).

Con la posible excepción de la visualización directa de salir a borbotones líquido amniótico del orificio cervical, todos estos signos clínicos tienen limitaciones en términos de precisión diagnóstica, el costo y la facilidad técnica. Por otra parte, dichas pruebas se vuelven cada vez menos precisa cuando ha transcurrido más de 1 hora después de la rotura de membranas. Como tal, la confianza en la evaluación clínica por sí sola lleva a ambos resultados falsos positivos y falsos negativos. Por ejemplo, la prueba de nitrazina está diseñado sólo para confirmar un pH alcalino en las secreciones cervicovaginales (el pH de las secreciones vaginales es generalmente 4,5 a 6,0, mientras que el líquido amniótico por lo

general tiene un pH de 7.1 a 7.3), y sin embargo es la prueba más común para diagnosticar la rotura de membranas (43).

Se asocia con altas tasas de falsos positivos relacionados con cervicitis, vaginitis (vaginosis bacteriana), y la contaminación con sangre, orina, semen, o agentes antisépticos. Como tal, la sensibilidad y la especificidad de esta prueba en el diagnóstico de los rangos de Rotura de Membranas es de 90% a 97% y 16% a 70%, respectivamente. (43)

La prueba de helecho se refiere a la cristalización microscópica del líquido amniótico en el secado, y puede dar resultados falsos positivos debido a las huellas dactilares o la contaminación con el semen y el moco cervical, así como los resultados falsos negativos debido a un error técnico (utilizando un hisopo seco para recoger la muestra) o contaminación con sangre. La sensibilidad y especificidad para la prueba de helecho son 51% y 70%, respectivamente, en pacientes sin mano de obra y 98% y 88%, respectivamente, en los pacientes en trabajo de parto. (44)

2.2.3.2. La importancia de la confirmación del diagnóstico

El diagnóstico precoz y preciso de la Rotura Prematura de Membranas en parto pre término permitiría intervenciones obstétricas específicas por edad gestacional, diseñadas para optimizar el resultado perinatal y minimizar las complicaciones graves, como el prolapso del cordón y la morbilidad infecciosa (corioamnionitis, sepsis neonatal). A la inversa, un diagnóstico falso-positivo de Ruptura prematura de Membranas puede conducir a intervenciones obstétricas innecesarias, incluida la hospitalización, administración de antibióticos y corticoides, e incluso la inducción del parto (40).

Un diagnóstico oportuno y preciso es por lo tanto fundamental para optimizar el resultado, de hecho, una prueba de amniocentesis (prueba de tampón) se puede recomendar si las pruebas convencionales para la Rotura Prematura de Membranas son equívocas y si el embarazo está lejos del término. Esta prueba consiste en la amniocentesis y la instilación de un colorante en la cavidad

amniótica. La Pérdida de líquido teñido de azul en la vagina dentro de 20 a 30 minutos como se evidencia por la tinción de un tampón es considerado como un diagnóstico definitivo. Aunque es considerado por muchos investigadores como el estándar de oro para el diagnóstico de Rotura Prematura de Membranas, la prueba de la amniocentesis es un procedimiento invasivo con riesgos inherentes que incluyen sangrado (desprendimiento de la placenta), infección, rotura de membranas de forma iatrogénica, y el aborto involuntario. Por estas razones, se necesita urgentemente una prueba rápida, precisa, barata y no invasiva para el diagnóstico de la Rotura Prematura de Membranas (5).

Debido a las limitaciones con el actual estándar de oro para el diagnóstico de Rotura prematura de Membranas (a saber, la evaluación clínica de la agrupación, nitrazina, y / o hehecho), los investigadores siempre han estado buscando una alternativa y una prueba más objetiva. Estas pruebas se basan principalmente en la identificación de la descarga cervicovaginal de uno o más marcadores bioquímicos que están presentes en la configuración del líquido amniótico, por ende ausente en mujeres con membranas intactas. Varios de estos marcadores se han estudiado, incluyendo alfa-fetoproteína (AFP), de fibronectina fetal (fFN), el factor de crecimiento similar a la insulina proteína de unión 1 (IGFBP-1), prolactina, subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG), creatinina, de urea, de lactato, y placentaria de alfa-1-microglobulina (PAMG-1) (28).

Sin embargo, los resultados utilizando tales ensayos han sido variables (Ver Tabla 2). Aunque la tecnología proteómica se ha utilizado recientemente para identificar nuevos biomarcadores de proteínas en el desempeño cérvico vaginal de las mujeres que tienen infección intraamniótica o que, posteriormente, tienen parto prematuro, esta tecnología no se ha aplicado al problema de la Ruptura Prematura de Membrana (26).

Tabla 2. Realización de las pruebas no invasivas para el diagnóstico de rotura de las membranas fetales

Prueba / Referencia	Corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	PPV (%)	VAN (%)
Nitrazina (pH)	Positivo negativo	90-97	16-70	63-75	80-93
Ferning y / o la utilización conjunta	Positivo negativo	51-98	70-88	84-93	97-97
AFP	> 30 g / L	90-94	95-100	94-100	91-94
La fibronectina fetal	> 50 ng / mL	97-98	70-97	74-93	98-100
IGFBP-1	> 3µg / L	74-97	74-97	73-92	56-87
La prolactina	> 30-50 mu IU / mL	70-95	76-78	72-84	75-93
β-hCG	> 40-65 mu IU / ml	68-95	70-95	73-91	78-97
Urea y creatinina	> 0,12-0,6 mg / dL	90-100	87-100	94-100	91-100
Lactato	≥ 4,5 mmol / L	79-86	88-92	88-92	78-87
PAMG-1	> 5,0 ng / mL	98-99	88-100	98-100	91-99

AFP, la alfa-fetoproteína; β-hCG, subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana; IGFBP-1, factor de crecimiento insulínico tipo 1 proteína de unión; VAN, valor predictivo negativo; PAMG-1, de la placenta alfa-microglobulina 1; VPP, valor predictivo positivo. ACOG Comité de Práctica Boletines-Obstetricia. (26)

2.2.4. MICROGLOBULINA ALFA PLACENTARIA-1

La microglobulina alfa placentaria-1 se aisló en 1975 a partir de líquido amniótico por D. Petrunin y se denominó originalmente alfa-1 placentaria. La microglobulina alfa placentaria 1 (PAMG-1) está presente en la sangre, el líquido amniótico y el flujo cervico-vaginal de las mujeres embarazadas (45).

La concentración es de varios miles de magnitudes más alta que la que se encuentra en el flujo vaginal en mujeres embarazadas cuando la membrana fetal está intacta. Se ha encontrado que PAMG-1 está presente en el líquido amniótico a lo largo de los tres trimestres del embarazo. Es considerado el mejor método para confirmar el diagnóstico de rotura de membranas es la observación directa del líquido amniótico que sale del canal cervical o se agrupa en el fórnix vaginal. La prueba de confirmación más reciente es el AmniSure®, un ensayo inmunocromatográfico de punto final que detecta cantidades / traza de proteína alfa microglobulina-1 placentaria (PAMG-1) en el líquido vaginal después de la rotura de las membranas fetales. La sensibilidad analítica de la prueba se ha fijado en 5 ng / ml. La prueba de PAMG-1 no se detecta cuando las membranas fetales están intactas porque la concentración de PAMG-1 en las secreciones vaginales cervicales es menor de 0,25 ng / mL. El ensayo AmniSure® no requiere un examen especular. Amnisure está aprobado por la FDA para su uso a cualquier edad gestacional (26).

Se inserta un hisopo estéril en la vagina durante un minuto y luego se coloca en un vial que contiene un disolvente que extrae la proteína del hisopo. Después de un minuto, se sumerge una tira de prueba de AmniSure en el vial. La región de la almohadilla de la tira de ensayo contiene anticuerpo monoclonal murino soluble a PAMG-1 que está conjugado con partículas de oro coloidal. Estos anticuerpos se unen a PAMG-1, si está presente. El complejo antígeno-anticuerpo migra a la región de prueba de la tira, que contiene anticuerpo anti-ratón de conejo en fase sólida que captura los complejos de anticuerpo PAMG-1 que fluyen desde la región PAD. Después de cinco minutos, la PAMG-1 conjugada con oro coloidal inmovilizado produce una franja marrón / roja en la región de ensayo. Una segunda banda en la región de control indica que la tira reactiva funcionó correctamente. Esta franja aparece cuando el anticuerpo de IgG anti-ratón de conejo captura el anticuerpo A de ratón con oro colorante. Una línea visible significa un resultado negativo para el líquido amniótico, dos líneas visibles es un resultado positivo, ninguna línea visible es un resultado no válido (26).

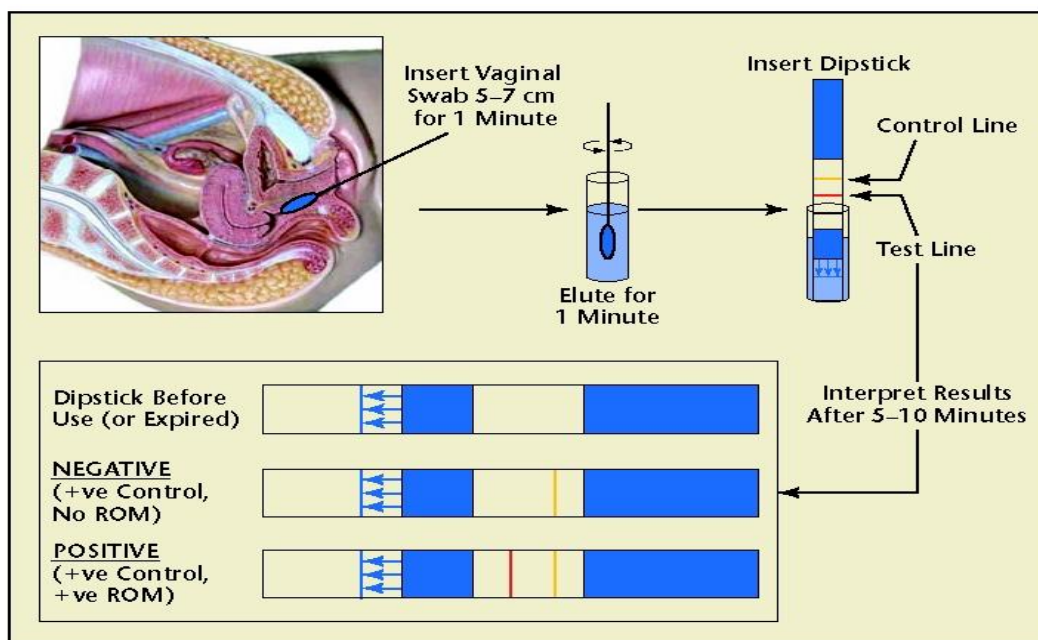
Es una de las pruebas de diagnóstico que se utiliza cada vez más a menudo, tanto en Estados Unidos como en otros países, y que ha sido recientemente aprobado en

los Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) para el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas bajo el nombre de prueba AmniSure® (AmniSure® International LLC, Cambridge, MA). Este inmunoensayo de cabecera es simple, fácil de realizar, rápido (5-10 minutos), y mínimamente invasiva (que no requiere un examen con espéculo). El examen identifica trazas de PAMG-1, una glicoproteína placentaria de 34 kDa que es abundante en líquido amniótico (2000-25,000 ng / ml) pero está presente en concentraciones mucho más bajas en la sangre materna (5-25 ng / ml) (46).

La proteína se encuentra en concentraciones aún más bajas en las secreciones cervicovaginales en ausencia de rotura de membranas (0,05 a 0,2 ng / ml). Y tiene de 1000 a 10.000 veces una diferencia de concentración entre el fluido y las secreciones cervicovaginales de PAMG-1 que es el marcador de la prueba. (47)

El umbral mínimo de detección del inmunoensayo AmniSure es 5 ng / ml, que debe ser suficientemente sensible para detectar PROM con una precisión de aproximadamente el 99% (Fig. 1). (48)

Fig. 1. La prueba AmniSure® para el diagnóstico de la rotura de membranas fetales.



La prueba AmniSure para rotura de membranas (45).

Los datos preliminares de estudios en Moscú y California, que incluían alrededor de 300 pacientes evaluados por Ruptura Prematura de Membranas, sugieren que la prueba tiene una sensibilidad del 99% y una especificidad del 100%, se puede utilizar en cualquier momento de la gestación (15-42 semanas), y es altamente específico sin injerencia de semen, orina, sangre o infecciones vaginales. (48)

En la presencia de infección vaginal o mezcla no significativa de sangre, por ejemplo, los niveles de PAMG-1 en las secreciones cervicovaginales no parecen ser superior y, como tal, no se espera 3 ng / mL para interferir con la prueba, que tiene un umbral de sensibilidad de 5 ng / ml. (49)

En un estudio observacional prospectivo más reciente de 184 pacientes consecutivos con síntomas de la RPM, Lee y colaboradores (46) demostraron que la PAMG-1 inmunoensayo confirmó la rotura de membranas en la presentación inicial con una sensibilidad del 99%, una especificidad del 88%, predictivo positivo valor de 98% y un valor predictivo negativo del 91%. Por otra parte, la prueba de inmunoensayo PAMG-1 era fiable a través de un amplio rango de edad gestacional (11-42 semanas) y se comportó mejor que tanto las pruebas convencionales combinados clínicos (agrupación, nitrazina, ferning) y la prueba de nitrazina solo para confirmar el diagnóstico de Ruptura Prematura de Membranas. (48)

Con el tiempo, este tipo de pruebas no invasivas pueden sustituir la necesidad de las tradicionales pruebas de evaluación clínica y amniocentesis-tinte para el diagnóstico de la ruptura prematura de membranas. (48)

2.3.- HIPÓTESIS

H1: Tiene Mayor sensibilidad la prueba de Alfa – 1 Placentaria que la cristalografía en la rotura prematura de membranas.

Ho: No tiene Mayor sensibilidad la prueba de Alfa – 1 Placentaria que la cristalografía en la rotura prematura de membranas.

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. NIVEL Y TIPO DE INVESTIGACIÓN

3.1.1. ENFOQUE INVESTIGATIVO

El presente estudio se realizó con un enfoque cualitativo, los procedimientos realizados se basaron en análisis de características, se analizó la presencia de una proteína propia del líquido amniótico para el diagnóstico de rotura prematura de membranas.

3.1.2. MODALIDAD DE INVESTIGACIÓN

De Campo: El trabajo in situ para las tomas de muestras de las pacientes se realizó por parte del investigador en los centros de salud a donde acudieron las mujeres con cuadro de hidrorrea sin actividad o previa a la actividad uterina.

De Laboratorio: Los análisis realizados a las muestras se produjeron en un laboratorio, donde se procedió a registrar los resultados de las pruebas cualitativas, tanto de la alfa 1 placentaria como de la cristalografía al microscopio.

3.1.3. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Investigación Descriptiva: A este nivel se detallaron los estadísticos de las variables obtenidas, se analizó las características poblacionales y se cuantificó los porcentajes de roturas con los resultados positivos para ambas pruebas.

Investigación Correlacional: En el estadístico de correlación se verificó la validez de la prueba mediante pruebas estadísticas y paramétricas, para la correlación estadística se empleó la prueba de Pearson y para la validez se ocupó el método paramétrico de sensibilidad y especificidad.

3.2 SELECCIÓN DEL ÁREA O ÁMBITO DE ESTUDIO

3.2.1 DELIMITACIÓN ESPACIAL

El presente estudio se llevó a cabo en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital Regional Docente Ambato, localizado en la Ciudad de Ambato en las calles Pasteur y Unidad Nacional, es un hospital de segundo nivel de atención y de referencia para el centro de Ecuador, con una capacidad de 400 camas.

3.2.2 DELIMITACIÓN TEMPORAL

La investigación se llevó a cabo en un periodo de tiempo 6 meses, donde se destinó aproximadamente 3 meses a la recolección de las muestras, el periodo fue de Febrero hasta abril del 2017.

3.3 POBLACIÓN

La población constó de 160 mujeres en periodo de gestación que cursan embarazos con edad gestacional mayor a 20 semanas, que su motivo de consulta sea hidrorrea y que no presentaron actividad uterina previa al cuadro.

3.3.1 MUESTRA

La muestra que se estimó fue calculada mediante la siguiente fórmula de muestreo simple no aleatorizado, y las asignaciones se las hizo en forma de llegada.

$$n = \frac{N * \sigma^2 * Z^2}{N - 1 + e^2 + \sigma^2 * Z^2}$$

Donde:

n = Tamaño de la muestra (?)

N = Tamaño de la población (160 RPM zona 3, 2014 (50))

σ = Desviación estándar de la población (0.5)

Z = Valor obtenido mediante niveles de confianza (1.96)

e = Limite aceptable de error muestral (0.05)

(*)= se divide para dos por que la prevalencia es anual y el periodo de estudio fue un semestre

$$n = \frac{160 * 0,5^2 * 1,96^2}{[160 - 1 * 0,05^2] + [0,5^2 * 1,96^2]} / 2(*)$$

$$n = \frac{153,6}{1,59} / 2$$

$$n = 48$$

Se incluyó en el estudio a todos los pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión, se logró reclutar un total de 60 mujeres en periodo de gestación que presentaron hidrorrea.

3.3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para la participación de cualquier Mujer Gestante en el estudio debe cumplir con los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

- Otorgar el consentimiento informado diseñado para la investigación en donde consta los datos de filiación de la mujer embarazada, los riesgos y aspectos éticos que se abordan.
- Que curse el embarazo entre las semanas 20 – 37 semanas de gestación, sin actividad uterina.
- La Paciente que desee pertenecer al estudio debe ser mayor de 18 años de edad.

Crterios de Exclusión:

- Paciente que al momento de la prueba presente sangrado o tenga diagnóstico de placenta previa.
- Mujeres gestantes que al momento se considere mediante monitoreo o perfil biofísico con compromiso del bienestar fetal.

3.6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE INDEPENDIENTE: Ruptura prematura de Membranas

Tabla 3. Operacionalización de la variable independiente: Ruptura prematura de Membranas

CONCEPTUALIZACIÓN	CATEGORÍAS	INDICADORES	ÍTEMS BÁSICOS	TÉCNICAS	INSTRUMENTOS
<p>Perdida de la integridad de las membranas fetales antes de las 37 semanas de gestación y sin actividad uterina.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo • Negativo 	<ul style="list-style-type: none"> • Sugestiva de hehechos • Sin presencia de hehechos 	<p>¿La hidrorrea es positiva para RPM?</p>	<p>Observacional Cristalografía: Extendido de secreción vaginal de la hidrorrea y visualización directa al microscopio.</p>	<p>Registro de Resultados</p>

Elaborado por: Miranda, Andrés

VARIABLE DEPENDIENTE: alfa 1 placentaria

Tabla 4. Operacionalización de la variable dependiente: Alfa 1 placentaria

CONCEPTUALIZACIÓN	CATEGORÍAS	INDICADORES	ÍTEMS BÁSICOS	TÉCNICAS	INSTRUMENTOS
<p>Anticuerpos inmunorreactivos a las proteínas, IGFBP-1 y AFP, que son marcadores de líquido amniótico</p>	<p>1. Positivo</p> <p>2. negativo</p>	<p>Dos líneas(control y prueba)</p> <p>Una línea (control)</p>	<p>¿Es reactiva la prueba?</p> <p>¿Cuál es la eficacia de la prueba?</p>	<p>Observacional: AmniSure®: prueba cualitativa que determina si existe alfa 1 placentaria en la muestra.</p>	<p>Registros de Laboratorio</p>

Elaborado por: Miranda, Andrés

3.7. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.

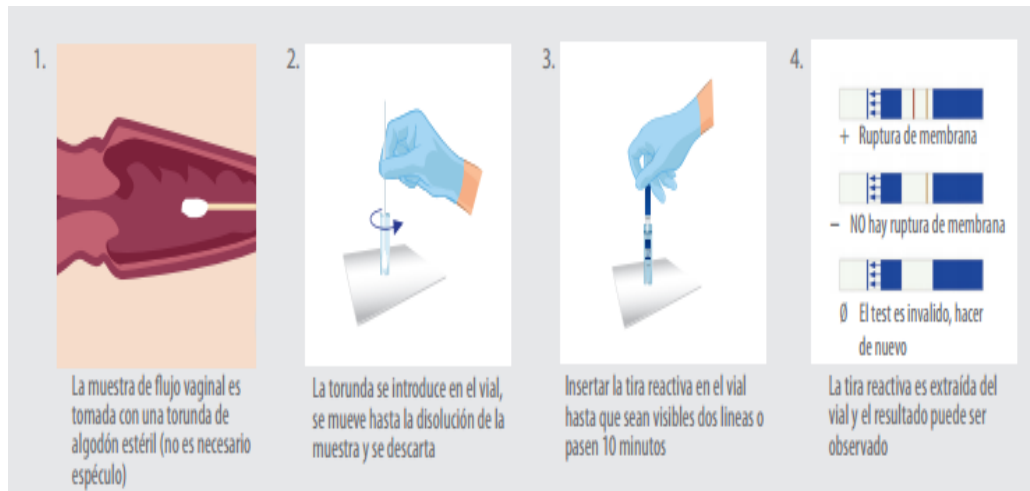
Al tratarse de un Estudio observacional transversal para comparar la exactitud de la alfa 1 placentaria vs la evaluación clínica convencional actual para el diagnóstico de la rotura de las membranas fetales se utilizó un modelo simple de correlación.

Para la toma de las muestras se procedió a dos tomas de muestras cronológicamente de la siguiente manera:

1. Toma de la muestra de secreción vaginal producto de la hidrorrea sin colocación de espéculos o realización de tactos vaginales, con un hisopo estéril para proceder a la prueba cualitativa de detección de alfa 1 placentaria con la prueba comercial amnisure.
2. Seguimiento de una evaluación clínica estándar que incluye un examen con espéculo para realizar la cristalografía. Se colocó a la paciente en posición ginecológica, para proceder a la exploración vaginal con espéculo y así visualizar el fondo del saco vaginal, se tomó la muestra con un hisopo estéril y se extendió en una lámina portaobjetos, luego se dejó secar al aire por 10 minutos y se observó al microscopio utilizando el lente de 40 aumentos en el que se buscó un patrón arborizado de helechos.

AmniSure® es una prueba rápida, no invasiva. El test se lo realiza con un aplicador estéril que se inserta solo de 5 a 7 cm en la vagina. Los resultados son cualitativos que sugieren reactivo o no reactivo (Figura 1).

Fig. 2. PRUEBA DE AMNISURE



Metodología de la Prueba de AmniSure® (45)

AmniSure® es un ensayo inmunocromatográfico en un solo paso, que detecta trazas de Proteína Alfa 1 placentaria (PAMG-1), una proteína que se encuentra en el líquido amniótico y que aparece en el flujo vaginal después de una ruptura de membranas fetales. Se usan Anticuerpos monoclonales para detectar la proteína. AmniSure® funciona con un amplio rango de concentraciones de PAMG-1 que pueden ser encontradas en el flujo vaginal (desde 5 ng/ml hasta 100 µg/ml). La exactitud diagnóstica de la prueba permite detectar incluso una minúscula liberación de líquido amniótico. Con las membranas fetales intactas, el test normalmente no detecta PAMG-1 debido a la baja concentración basal.

La rotura de membranas se diagnostica si el fluido se observó que pasaba del orificio cervical, o si dos de estas tres condiciones están presentes:

1. Acumulación de líquido, con cristalografía positiva.
2. Y pruebas complementarias como ILA, Nitasa o pH positivas.
3. La Ruptura de la membrana debe ser confirmada en la revisión de los registros médicos posteriores al parto.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS v.22 y un método no paramétrico para comprobar la validez de la prueba (sensibilidad, especificidad y valores predictivos). En el proceso descriptivo las variables

cuantitativas se expresan con medidas de tendencia central como media (promedio) de desviaciones estándares, y las variables cualitativas se expresaron como porcentajes (%). Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de Pearson (chi-cuadrado). Un valor de $p < 0,05$ fue aceptada estadísticamente significativa.

3.8. ASPECTOS ÉTICOS

Los posibles riesgos, costos y eficacia de todos los procedimientos planteados en este estudio son nulos ya que todos estos métodos son comprobados.

Los procedimientos para garantizar aspectos éticos en esta investigación con sujetos humanos son los siguientes aspectos:

- Los beneficios y los riesgos conocidos o inconvenientes para los sujetos envueltos en el estudio se detallaron y fueron explicados en el Consentimiento Informado.

- La descripción precisa de la información fue entregada a los sujetos del estudio y fue comunicada oralmente o por escrito, dicha información incluyo los objetivos y propósitos del estudio, cualquier procedimiento experimental, cualquier riesgo conocido a corto o largo plazo, posibles molestias; beneficios anticipados de los procedimientos aplicados; duración del estudio; métodos alternativos disponibles para la extracción de la muestra; la decisión de continuar con el estudio y, la libertad que tienen los sujetos de retirarse del estudio en cualquier momento que deseen.

La información personal de los sujetos se mantuvo confidencial. Los hallazgos de la investigación fueron reportados y entregados a los sujetos envueltos en el estudio u otros interesados, si revelar datos de filiación.

Se solicitó al Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Ambato la evaluación y el aval fue otorgado por el consejo académico.

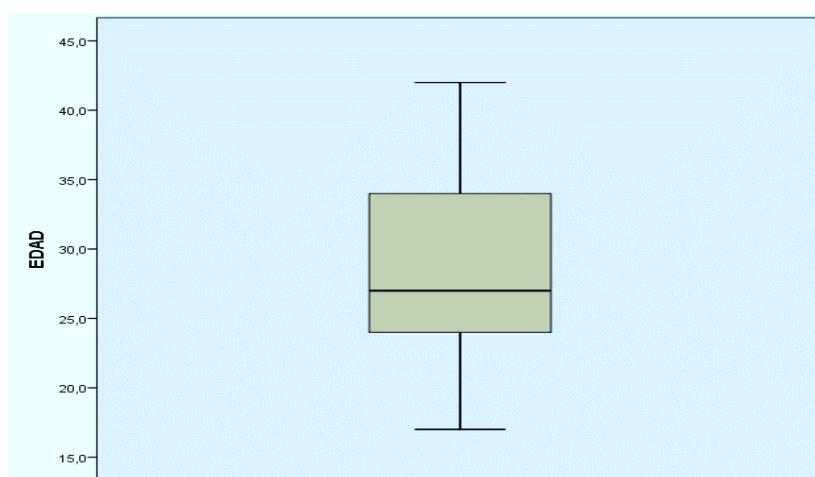
CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Estadísticos descriptivos de la distribución de la edad en la población

Fig. 3 Diagrama de Cajas de distribución de la edad



Elaborado por: Miranda, Andrés

Análisis e Interpretación:

El presente estudio contó con 60 mujeres gestantes que presentaron hidrorrea que tuvieron una edad media de $28,03 \pm 6,97$ años, donde el rango fue de 25 años, la mujer con menor edad fue una adolescente de 17 años y la mujer gestante de mayor edad fue de 42 años. Estos datos se asemejan a un estudio realizado en el 2016 por Ehsanipoor et al, (52) donde la edad media fue 26,3 años de edad.

Tabla 5. Grupos etarios de las mujeres Gestantes

RANGO DE EDAD		
	Frecuencia	Porcentaje
ADOLESCENTE	6	10,0
NORMAL	44	73,3
AÑOSA	10	16,7
Total	60	100,0

Elaborado por: Miranda, Andrés

En lo que concierne a la distribución de la edad de las pacientes que participaron en el estudio resultó que el 10% de la población fue adolescente, el 73,3 % fueron pacientes dentro del rango normal y el 16,7 % fueron mujeres añosas.

Análisis e Interpretación:

La población presentó una distribución normal, teniendo a 73,3% de las mujeres en la edad ideal para el proceso de gestación (entre 20 y 35 años), el 10% de la población de estudio fue adolescente y el 16,7% fueron mujeres añosas. Se debe tener en cuenta que los grupos de extremos pueden ser factores de riesgo para RPM como lo sustenta el estudio realizado por el ACOG Comité de Práctica Boletines-Obstetricia (26)

Tabla 6. Prevalencia de Ruptura de Membranas

Prevalencia de RPM		
	Frecuencia	Porcentaje
SIN RUPTURA	22	36,7
CON RUPTURA	38	63,3
Total	60	100,0

Elaborado por: Miranda, Andrés

Análisis e Interpretación:

De las pacientes que presentaron cuadro de hidrorrea solo el 37% (n=22) se descartó la posibilidad de ruptura prematura de membranas (RPM) y la prevalencia de RPM en este periodo de tiempo fue del 63% (n=38) para las mujeres gestantes con cuadro de hidrorrea. Esto es un dato esperable ya que para la zona 3 del centro de Ecuador se esperaba de cada 8 embarazos se presente un cuadro de RPM (50).

Tabla 7. Prevalencia de RPM según el rango de edad

	RANGO DE EDAD					
	ADOLESCENTE		NORMAL		AÑOSA	
	Recuento	% del N de fila	Recuento	% del N de fila	Recuento	% del N de fila
SIN RUPTURA	6	27,3%	12	54,5%	4	18,2%
CON RUPTURA	0	0,0%	32	84,2%	6	15,8%

Elaborado por: Miranda, Andrés

Análisis e Interpretación:

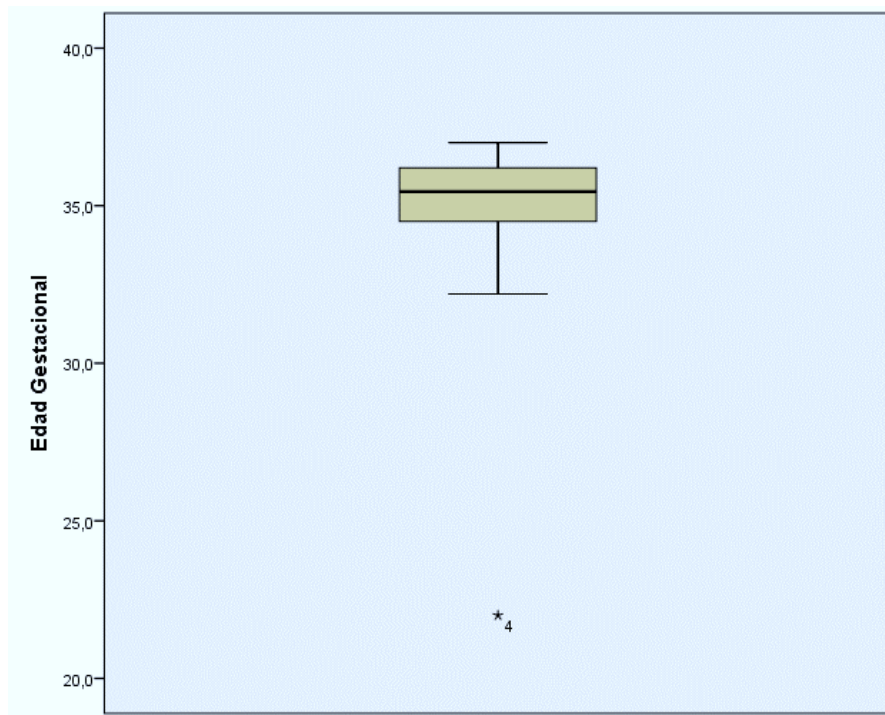
La Ruptura Prematura de Membranas fue más prevalente con entre los 20 y 35 años con el 84,2%, este resultado es esperable ya que la mayoría de los embarazos se producen en esta edad, seguido de las mujeres añosas con el 15,8%. Esto se relaciona con un estudio realizado por Nikolova et al., (53) donde mencionan que en las 26 y 33 semanas de gestación aumenta la incidencia de RPM.

Tabla 8. Distribución de la edad gestacional en la Población

Estadísticos descriptivos de la edad Gestacional					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad Gestacional	60	22,0	36,6	34,60	2,6

Elaborado por: Miranda, Andrés

Fig.4 Prevalencia de RPM según el rango de edad



Elaborado por: Miranda, Andrés

Análisis e Interpretación:

Al tratarse de un estudio en donde solo se observó a una población con embarazo pre término la edad gestacional más baja fue de 22 semanas y la más alta fue de 36,6 semanas de gestación, el promedio de edad gestacional fue de $34,6 \pm 2,6$ semanas. En promedio es más prevalente la hidrorrea entre las 30 y 33 semanas de gestación como lo mencionan Nikolova et al (53).

4.2. VERIFICACIÓN DE LA HIPÓTESIS.

Se comprobó la hipótesis utilizando la prueba de Pearson o Chi Cuadrado ya que se trabajó con pruebas cualitativas que daban su reporte en base a dos tipos de resultados, reactivo o no reactivo (positivo o negativo) y también empleando el método no paramétrico de comprobación de validez de una prueba que emplea fórmulas para el cálculo de la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivos y negativos de las pruebas.

4.2.1. PLANTEO DE LA HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNATIVA (H1):

H1: Tiene Mayor sensibilidad la prueba de Alfa – 1 Placentaria que la cristalografía en la rotura prematura de membranas.

HIPÓTESIS NULA (H0):

H0: No tiene Mayor sensibilidad la prueba de Alfa – 1 Placentaria que la cristalografía en la rotura prematura de membranas.

4.2.2. ESTIMADOR ESTADÍSTICO

Para la prueba de Pearson o Chí cuadrado se empleó el siguiente estimador:

$$x^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

Dónde: x^2 : Chi Cuadrado

O: Frecuencias Observadas

E: Frecuencias Esperadas

Para la validación de la prueba en búsqueda de los valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos se empleó el siguiente estimador:

$$Sensibilidad = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$\text{Valor Predictivo Positivo} = \frac{VP}{VP + FP}$$

$$\text{Valor Predictivo Negativo} = \frac{VN}{VN + FN}$$

Dónde: VP: Verdadero Positivo

FN: Falso Negativo

VN: Verdadero Negativo

FP: Falsos Positivo

4.2.3. NIVEL DE SIGNIFICANCIA Y REGLA DE DECISIÓN.

$\alpha = 0,05$

$gL = (C-1)*(F-1)$

Dónde: α : El nivel de significancia

gL: Grados de Libertad

C: Número de Columnas

F: Número de Filas

4.2.3. CÁLCULO DEL ESTIMADOR ESTADÍSTICO

Tabla 9. Tabla de contingencia entre RPM y alfa 1 placentaria

Alfa1placentaria vs RPM					
			RPM		Total
			SIN RUPTURA	CON RUPTURA	
ALFA 1 PLACENTARIA	NEGATIVA	Recuento	20	0	20
		Recuento esperado	7,3	12,7	20,0

	POSITIVA	% dentro de RPM	90,9%	0,0%	33,3%
		Recuento	2	38	40
		Recuento esperado	14,7	25,3	40,0
		% dentro de RPM	9,1%	100,0%	66,7%
Total		Recuento	22	38	60
		Recuento esperado	22,0	38,0	60,0
		% dentro de RPM	100,0%	100,0%	100,0%

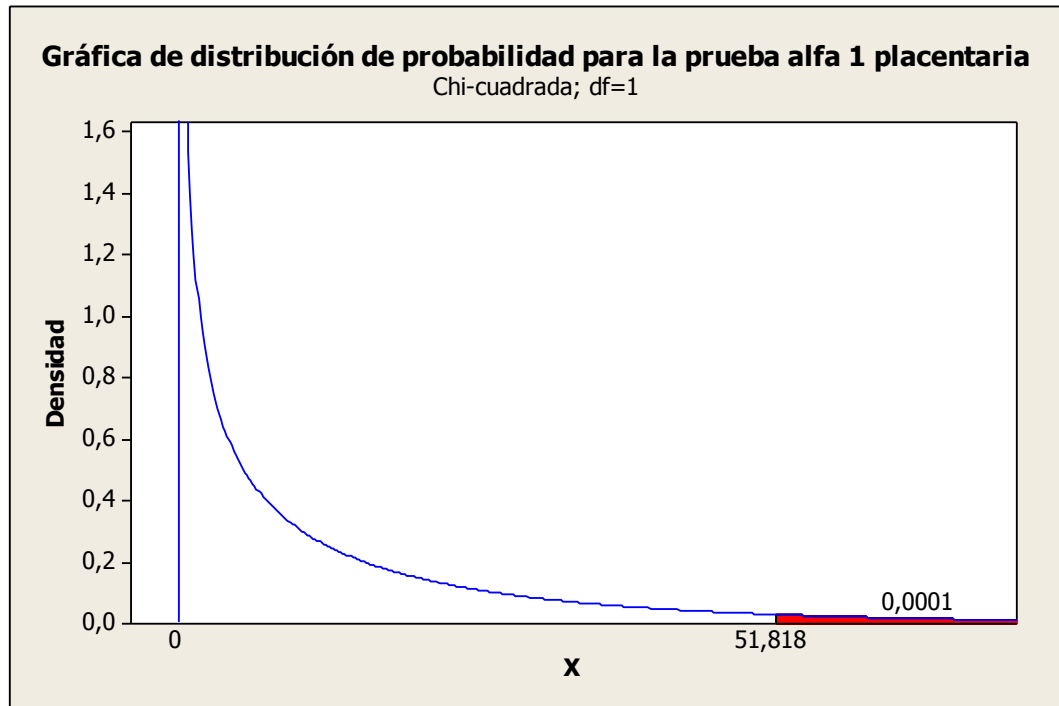
Elaborado por: Miranda, Andrés

Tabla 10. Calculo de la significancia para la prueba de alfa 1 placentaria en el diagnóstico de RPM

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	51,818	1	,000		
Corrección de continuidad	47,808	1	,000		
Razón de verosimilitud	62,978	1	,000		
Prueba exacta de Fisher				,000	,000
Asociación lineal por lineal	50,955	1	,000		
N de casos válidos	60				

Elaborado por: Miranda, Andrés

Fig. 5 Distribución de la Probabilidad de eficacia para la prueba alfa 1 placentaria en la RPM



Elaborado por: Miranda, Andrés

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN:

Se encontró significancia estadística entre la aplicación de la prueba de identificación de la proteína alfa 1 placentaria en las mujeres gestantes con cuadro de hidrorrea y el diagnóstico de Ruptura prematura de membranas ($\chi^2=51,81$; $p<0,0001$), lo que significa que la prueba sirve para el diagnóstico de ruptura de membranas con muy buena eficacia y se pudo comprobar de esta manera la hipótesis de que tiene mayor sensibilidad la prueba de Alfa – 1 Placentaria que la cristalografía en la rotura prematura de membranas.

Tabla 11. Correlación entre la aplicación de Cristalografía en RPM

Correlación entre la aplicación de Cristalografía en RPM					
			RPM		Total
			SIN RUPTURA	CON RUPTURA	
CRISTALOGRAFIA	NEGATIV A	Recuento	10	18	28
		% dentro de RPM	45,5%	47,4%	46,7%
	POSITIVA	Recuento	12	20	32
		% dentro de RPM	54,5%	52,6%	53,3%
Total		Recuento	22	38	60
		% dentro de RPM	100,0%	100,0%	100,0%

Elaborado por: Miranda, Andrés

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN:

De las mujeres gestantes que acudieron con hidrorrea y que la causa del cuadro fue la ruptura de las membranas al emplear la cristalografía como método diagnóstico apenas el 52,6% fueron verdaderos positivos, existe un 54,5% de falsos positivos y tal solo un 45,5% de verdaderos negativos, también se debe destacar que se presentaron 47,4% de los casos como Falsos negativos, es decir tenían RPM pero para la prueba resultó como negativo.

Tabla 12. Correlación entre la aplicación de alfa 1 placentaria en RPM

Correlación entre la aplicación de Alfa 1 placentaria en RPM					
			RPM		Total
			SIN RUPTURA	CON RUPTURA	
Alfa 1 Placentaria	NEGATIVA	Recuento	20	0	20
		% dentro de RPM	90,9%	0,0%	33,3%
	POSITIVA	Recuento	2	38	40
		% dentro de RPM	9,1%	100,0%	66,7%

Total	Recuento	22	38	60
	% dentro de RPM	100,0%	100,0%	100,0%

Elaborado por: Miranda, Andrés

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN:

De las mujeres gestantes que acudieron con hidrorrea y que la causa del cuadro fue la ruptura de las membranas al emplear la determinación de Alfa 1 placentaria como método diagnóstico se observó que el 100% de los casos con RPM fueron diagnosticados, existió apenas 9,10% (n=2) de los casos reportados como falsos positivos, es decir que no existía ruptura de membranas y se reportaron la prueba positiva, probablemente existía en estos casos fistulas amnióticas.

Para el cálculo de la eficacia de la prueba se empleó las siguientes formulas:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$\text{Valor Predictivo Positivo} = \frac{VP}{VP + FP}$$

$$\text{Valor Predictivo Negativo} = \frac{VN}{VN + FN}$$

Los valores se dependieron de las siguientes tablas de contingencia:

Tabla 13. Tabla de contingencia de Cristalografía para RPM

Tabla de contingencia de Cristalografía para RPM				
		RPM		Total
		SIN RUPTURA	CON RUPTURA	
CRISTALOGRAFIA	NEGATIVA	VN:10	FN:18	28
	POSITIVA	FP:12	VP:20	32
Total		22	38	60

Elaborado por: Miranda, Andrés

$$\text{Sensibilidad} = \frac{20}{20 + 18} = 52,6\%$$

$$\text{Especificidad} = \frac{10}{10 + 12} = 45,4\%$$

$$\text{Valor Predictivo Positivo} = \frac{20}{20 + 12} = 62,5\%$$

$$\text{Valor Predictivo Negativo} = \frac{10}{10 + 18} = 35,7\%$$

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN:

La cristalografía en este estudio se demostró que tiene una capacidad de diagnóstico del 52,6% es decir que por cada 100 estudios positivos apenas puede diagnosticar un poco más de la mitad, y tiene la capacidad de descartar con certeza a un poco más del 45 % de los casos negativos.

Tabla 14. Tabla de contingencia de α 1placentaria para RPM

Tabla de contingencia de Alfa 1 placentaria para RPM				
		RPM		Total
		SIN RUPTURA	CON RUPTURA	
ALFA 1 PLACENTARIA	NEGATIVA	VN:20	FN: 0	20
	POSITIVA	FP:2	VP:38	40
Total		22	38	60

Elaborado por: Miranda, Andrés

$$\text{Sensibilidad} = \frac{38}{38 + 0} = 100\%$$

$$\text{Especificidad} = \frac{20}{20 + 2} = 90,9\%$$

$$\text{Valor Predictivo Positivo} = \frac{38}{38 + 2} = 95\%$$

$$\text{Valor Predictivo Negativo} = \frac{20}{20 + 0} = 100\%$$

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN:

La Prueba de alfa 1 Placentaria en este estudio demostró que tiene una capacidad de diagnóstico absoluta es decir que puede diagnosticar a todos los casos con RPM, y tiene la capacidad de descartar con certeza a un poco más del 90% de los casos negativos, tiene una capacidad predictoria del 95% de diagnosticar una PRM con exactitud.

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

La población estudio fue homogénea con una distribución normal en relación a la edad de la madre, ya que presentaron una edad media de $28,03 \pm 6,97$ años, donde la mujer con menos años fue una adolescente de 17 años y la mujer gestante de mayor edad fue de 42 años y la edad gestacional promedio en el estudio fue de $34,6 \pm 2,6$ semanas, se observó a una población con embarazo pre término con edad gestacional más baja de 22 semanas y la más cerca al termino fue de 36,6 semanas de gestación.

La Ruptura Prematura de Membranas fue más prevalente entre los 20 y 35 años con el 84,2%, este resultado es esperable ya que la mayoría de los embarazos se producen en esta edad, seguido de las mujeres añosas con el 15,8%.

Las dos pruebas aplicadas en mujeres con Hidrorrea evaluadas en este estudio proporcionaron una excelente precisión diagnóstica para la detección rápida de Ruptura Prematura de Membranas, aunque la de mayor utilidad diagnóstica fue la prueba que en su metodología determina la detección de la proteína alfa 1 placentaria en comparación con la cristalografía.

En este análisis, ambas pruebas parecen igualmente útiles para el uso clínico para ayudar en el diagnóstico de Ruptura de Membranas, aunque si se observaron diferencias entre las pruebas cuando se compararon lado a lado. Se debe decir que la prueba que determina la alfa 1 placentaria en hidrorrea presentó una sensibilidad del 100% y especificidad del 90,9% mientras que la cristalografía presento una sensibilidad de 52,6% y especificidad de 45,5% para la detección de Ruptura Prematura de Membranas.

La prueba de detección de alfa 1 placentaria es clínicamente útil cuando el personal médico no está seguro del diagnóstico de Ruptura de membranas, en este estudio presentó una sensibilidad del 100%, pero no es útil cuando el clínico confía en el diagnóstico ya que tiene un valor predictivo negativo de igual porcentaje. El inmunoensayo que busca dicha proteína en mujeres donde el

diagnóstico es incierto es probable que cambie significativamente el manejo, incluyendo la hospitalización para reducir los riesgos y la prevalencia de muerte materno fetales.

5.2. RECOMENDACIONES

Los hallazgos de este estudio apoyan una recomendación para estas pruebas en pacientes que presentan Hidrorrea cuya sospecha etiológica sea la Ruptura de Membranas, especialmente la prueba que cuyo mecanismo es un inmuno ensayo que busca la presencia de la proteína alfa 1 placentaria. Dicha sospecha puede guiar las decisiones de manejo clínico para mejorar los resultados obstétricos y neonatales.

Se recomienda realizar Estudios futuros con tamaños de muestra de pacientes más grandes y análisis de comparación de costos a métodos tradicionales de detección de Ruptura Prematura de Membranas pueden ser útiles a medida que las instituciones deciden la implementación de los inmunoensayos de punto para la atención de las mujeres gestantes con cuadro de hidrorrea y sospecha de Ruptura Prematura de Membranas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIBLIOGRAFÍA

1. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, authors. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. (ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes). *Obstet Gynecol.* 2007;109:1007–1019. . (26)
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, authors. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. (ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes). *Obstet Gynecol.* 2007;109:1007–1019. .(27)
3. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenburg RL, Das AF, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:1003–7. .(39)
4. Ali Farid A, Rabei NA, Taha M, Shafy AA. Aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in vaginal fluid for detecting preterm premature rupture of membranes. *J Am Sci.* 2011;7:243–247. .(11)
5. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Premature Rupture of Membranes. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2007. ACOG Practice Bulletin; no. 80. .(10)
6. Amin AF, Mohammed MS, Sayed GH, Abdel-Razik S. Prophylactic transcervical amnioinfusion in laboring women with oligohydramnios. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;81:183–189. .(35)
7. Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol.*

2004;104(1):71–77. .(5)

8. Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1996;88:309–318. .(28)
9. Buhimschi CS, Buhimschi IA, Norwitz ER, et al. Sonographic myometrial thickness predicts the latency interval of women with preterm premature rupture of the membranes and oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:762–770. .(33)
10. Bulletins-Obstetrics ACoP ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2007;(109(4):1007–1019).(4)
11. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol.* 2008;1:11–22. .(7)
12. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. Amnisure placental alpha macroglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol.* 2005;22:317–320. .(48)
13. Devlieger R, Verhaeghe J, Coopmans W, Deprest JA. IGFBP-1 levels in cervicovaginal secretions before and after amniocentesis. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67:9–13. .(15)
14. Di Renzo G, et al.. Guidelines for the management of spontaneous prepreterm 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;24:659–667. .(9)
15. Echebiri N. Placental Alpha-Microglobulin-1 Test in Resource-Limited Settings: A Cost-Effectiveness Analysis. *Obstet Gynecol.* 2016;(127(3):584-

91. doi: 10.1097/AOG.0000000000001258).(18)

16. Ekwo EE, Gosselink CA, Woolson R, Moawad A. Risks for premature rupture of amniotic membranes. *Int J Epidemiol*. 1993;22:495–503. .(42)
17. El-Messidi A, Cameron A. Diagnosis of premature rupture of membranes: inspiration from the past and insights for the future. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010;32:561–569. .(8)
18. Erdemoglu E, Mungan T. Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83:622–626. .(43)
19. Garite TJ. Management of premature rupture of membranes. *Clin Perinatol*. 2001;28(4):837–847. .(6)
20. Guinn DA, Goldenberg RL, Hauth JC, et al. Risk factors for the development of preterm premature rupture of membranes after arrest of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:1310–1315. .(30)
21. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, et al. TERMPROM Study Group, authors. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *N Engl J Med*. 1996;334:1005–1010. .(31)
22. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *N Engl J Med*. 1996;334:1005–10. .(23)
23. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, et al. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol*. 2007;109:634–640. .(46)
24. Lee T, Carpenter M, Heber WW, Silver HM. Preterm premature rupture of membranes: risks of recurrent complications in the next pregnancy among a

- population-based sample of gravid women. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:209–213. .(29)
25. Mariona F, Roura L. The role of placental alpha microglobulin-1 amnisure in determining the status of the fetal membranes; its association with preterm birth. *Traditions ... traditions J Matern Fetal Neonatal Med..* 2016;(29(6):1016-20. doi: 10.3109/14767058.2015.1031742.).(16)
 26. Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, Hoyert DL, Strobino DM, Guyer B, Sutton SR. Annual summary of vital statistics. *Pediatrics.* 2008; 121:788-801. .(1)
 27. Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2006;73:659–664. .(13)
 28. Meis PJ, Ernest JM, Moore ML. Causes of low birth weight births in public and private patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:1165–8. .(21)
 29. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Lancet.* 1995;346:1271–9. .(22)
 30. Mercer BM, Arheart KL. Antimicrobial therapy in expectant management of preterm premature rupture of membranes. *Lancet.* 1995;346:1271–1279. .(37)
 31. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003;101:178–193. .(12)
 32. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: Current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005; 32:411-428. .(2)
 33. American College of Obstetricians and Gynecologists. Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. ACOG practice bulletin no. 1. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;63:75–84. .(25)

34. Munson LA, Graham A, Koos BJ, Valenzuela GJ. Is there a need for digital examination in patients with spontaneous rupture of the membranes? *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:562–3. .(40)
35. Myles TD, Espinoza R, Meyer W, Bieniarz A. Preterm premature rupture of membranes: comparison between twin and singleton gestations. *J Matern Fetal Med.* 1997;6:159–163. .(34)
36. Park JS, Yoon BH, Romero R, et al. The relationship between oligohydramnios and the onset of preterm labor in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:459–462. .(32)
37. Parry S, Strauss JF 3rd. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998; 338:663. .(20)
38. Petrunin DD. Immunochemical identification of organ specific human placental alphaglobulin and its concentration in amniotic fluid. *Akush Ginekol.* 1977;1:64–65. .(49)
39. Schucker JL, Mercer BM. Midtrimester premature rupture of the membranes. *Semin Perinatol.* 1996;20:389–400. .(24)
40. Smith RP. A technique for the detection of rupture of the membranes: a review and preliminary report. *Obstet Gynecol.* 1976;48:172–176. .(44)
41. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, et al. Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102:882–887. .(36)
42. Uchenna G, et al. Diagnostic performance of placental alpha-microglobulin-1 test in women with prolonged pre-labour rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;(doi: 10.3109/14767058.2015.1046375). (17)
43. Ye G, Jiang Z, Lu S, Le Y. Premature infants born after preterm premature rupture of membranes with 24-34 weeks of gestation: A study of factors influencing length of neonatal intensive care unit stay. *J Matern Fetal*

Neonatal Med. 2011; 24:960-965. .(3)

LINKOGRAFÍA:

1. Amnisure. Placental Alpha Microglobulin-1 (PAMG-1) Protein. [Online].; 2017 [cited 2017 Enero 30].

Available from: <http://www.amnisure.com/tech/pamg>. (45)

2. MSP. Ruptura prematura de Membranas pretermino. [Online].; 2015 [cited 2017 april].

Available from: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2014/05/GPC-RPMP-FINAL-08-10-15.pdf>. (50)

CITAS BIBLIOGRÁFICAS-BASE DE DATOS UTA

PROQUEST: Gómez R., Romero R., (2007) Administración de antibióticos en pacientes con rotura prematura de membranas no erradica la infección intra-amniótica, The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. Recuperado en Febrero del 2017, disponible en: <http://search.proquest.com/docview/201245446?accountid=36765><http://search.proquest.com/docview/201245446?accountid=36765> (14)

PROQUEST: Vadillo F., (2005) Una visión fisiopatológica, Folia Clínica en Obstetricia y Ginecología. Recuperado en Mayo del 2017, disponible en: <http://search.proquest.com/docview/223755355/29157CF00A154DA7PQ/9?accountid=36765> (19)

PROQUEST: Cabrero L., (2009) Conducta ante una rotura prematura de membranas, Folia Clínica en Obstetricia y Ginecología. Recuperado en Mayo del 2017, disponible en <http://search.proquest.com/docview/607247150/fulltextPDF/29157CF00A154DA7PQ/18?accountid=36765> (38)

PROQUEST: Cabrero L., (2009) Bases elementales del diagnóstico de rotura prematura de membranas, Folia Clínica en Obstetricia y Ginecología. Recuperado en Mayo del 2017, disponible en: <http://search.proquest.com/docview/607244011/29157CF00A154DA7PQ/20?accountid=36765> (41)

PROQUEST: Mariona F., (2009) Rotura prematura de membranas Ovulares espontáneas, Folia Clínica en Obstetricia y Ginecología. Recuperado en Mayo del 2017, disponible en: <http://search.proquest.com/docview/607243889?accountid=36765> (47)

ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO



**UNIVERSIDAD TECNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLINICO**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:
“DETERMINACIÓN DE ALFA-1-PLACENTARIA EN RUPTURA PREMATURA
DE MEMBRANAS Y SU CORRELACIÓN CON LA CRISTALOGRAFÍA”.**

Este Formulario de Consentimiento Informado se dirige mujeres gestantes con cuadro de hidrorrea.

• INFORMACIÓN:

Yo soy Andrés Miranda, Graduando de la carrera de Laboratorio Clínico de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Ambato en calidad de Investigador. Me encuentro realizando la investigación de determinación de microglobulina Alfa 1 Placentaria como prueba diagnóstica para ruptura prematura de membrana. Los objetivos de la investigación son los siguientes:

Objetivo General

Determinar la utilidad diagnóstica la prueba de alfa-1-placentaria para Rotura Prematura de Membranas en las pacientes que acuden por hidrorrea antes de las 37 semanas de Gestación

Objetivos Específicos

- Determinar de forma cualitativa la presencia de alfa-1-placentaria en pacientes gestantes de menos de 37 semanas con hidrorrea
- Correlacionar la prueba de cristalografía positiva con presencia de alfa -1 placentaria en hidrorrea en las pacientes gestantes con menos de 37 semanas de embarazo.
- Determinar la sensibilidad de la alfa 1 placentaria cualitativa en la Ruptura prematura de Membranas en gestantes de menos de 37 semanas de embarazo.

(Parte desprendible.)

Yo,, Portadora de la Cédula de identidad N°....., de..... años de edad, consiento participar en la investigación con el tema; “DETERMINACIÓN DE ALFA-1-PLACENTARIA EN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y SU CORRELACIÓN CON LA CRISTALOGRAFÍA”.

Entiendo la necesidad del análisis propuesto y he tenido la ocasión de hacer todas las preguntas que he deseado, ponderados los riesgos y ventajas, He sido también informado/a en forma previa a la aplicación, que los procedimientos que se realicen, no implican un costo que yo deba asumir, he decidido someterme a la investigación clínica propuesta.

He leído el documento, para lo cual lo firmo libre y voluntariamente, recibiendo en el acto copia de este documento ya firmado.

Nombre del Participante Firma del Participante Fecha

**ANEXO 2. APROBACIÓN DEL TEMA DE INVESTIGACIÓN POR EL
COMITÉ DE BIOÉTICA DE LA UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMITÉ DE BIOÉTICA PARA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS
Cda. Ingahurco Teléfono (03) 3 730 268 Ext. 5226
Ambato - Ecuador

Señor / Señorita:


MIRANDA DELGADO CHRISTIAN ANDRÉS

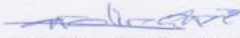
De mi consideración

Por medio del presente le informamos que el Comité de Bioética para Investigación en Seres Humanos una vez que ha analizado el proyecto: "DETERMINACIÓN DE ALFA-I-PLACENTARIA EN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y SU CORRELACIÓN CON LA CRISTALOGRAFÍA" determina que el mismo cumple con los parámetros legales determinados por este organismo para la ejecución del mismo.

Por lo expuesto el Comité hará el seguimiento respectivo y el acompañamiento que el caso amerite para cumplir los objetivos establecidos en el Art. 2 y demás pertinentes en el Reglamento del CBISH.

Atentamente


Dra. Aída Fabiola Aguilar Salazar
PRESIDENTA CBISH


PsC. Diana Carolina García Ramos
SECRETARIA CBISH

ANEXO 3. SOLICITUD Y AUTORIZACIÓN PARA EJECUCIÓN PRÁCTICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN EN EL HOSPITAL GENERAL DOCENTE AMBATO

LABORATORIO CLINICO

FCS
FACULTAD DE CIENCIAS
DE LA SALUD

Ambato, 19 de diciembre de 2016
FCS-CLC-1028-2016

Doctor
Galo Vinuesa
DIRECTOR HOSPITAL GENERAL DOCENTE AMBATO

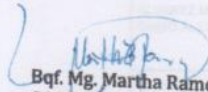
Presente.-

De mi consideración:

Yo, MARTHA RAMOS RAMÍREZ, con C.I. 180328220-9, en calidad de Coordinadora de la Carrera de Laboratorio Clínico, de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la Universidad Técnica de Ambato, me dirijo a usted de la manera más comedida para solicitarle el permiso pertinente para que el estudiante CHRISTIAN ANDRÉS MIRANDA DELGADO, con C.I. 1804399853 pueda tomar muestras a los pacientes que asisten a la Institución con el fin de realizar el Proyecto de Investigación con el tema: " DETERMINACIÓN DE ALFA-1-PLACENTARIA EN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y SU CORRELACIÓN CON LA CRISTALOGRAFÍA"

Por la favorable atención que se sirva a la presente, le reitero mis más sinceros agradecimientos.

Atentamente,


Bqf. Mg. Martha Ramos Ramirez
COORDINADORA LABORATORIO CLÍNICO





Dr. Galo Vinuesa
Investigación

 UNIVERSIDAD
TÉCNICA DE AMBATO
mss/ Cda. Ingahurco Teléfono (03) 3 730 268 Ext. 5209 fcs.labclinico@uta.edu.ec

ANEXO 4. TÉCNICA DEL TEST DE DIAGNÓSTICO DE ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS, AMNISURE®.

Test de diagnóstico de Rotura Prematura de Membranas (fetales) AmniSure®

INDICACIONES PARA USO DIAGNÓSTICO *IN VITRO*

USO INDICADO
El test de diagnóstico de Rotura Prematura de Membranas AmniSure es una prueba rápida, cualitativa e inmunocromatográfica para la detección *in vitro* de líquido amniótico en la secreción vaginal de mujeres embarazadas. La prueba está indicada para su uso por parte de profesionales sanitarios para ayudar en la detección de la Rotura Prematura de membranas en mujeres embarazadas.¹

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA
La Rotura Prematura de Membranas (RPM) se produce en aproximadamente un 10% de los embarazos y representa uno de los dilemas terapéuticos más importantes en la práctica obstétrica actual.² El tratamiento de pacientes con RPM (antes de las 37 semanas de gestación) es caro, y sigue siendo un dilema perinatal importante ya que los profesionales sanitarios intentan equilibrar el riesgo de prolongar la gestación y el de infección.³

Los riesgos de la RPM a término están relacionados con graves consecuencias neonatales, como parto prematuro, sufrimiento fetal, prolapso del cordón umbilical, sangrado placentar e infección.⁴ La RPM prematuro representa entre el 20 y el 40% del total de los casos y está asociada con entre el 20 y el 50% de los partos prematuros, morbilidad infecciosa en la madre y el feto, hipoplasia pulmonar del feto, prolapso del cordón umbilical, desarrollo de deformidades fetales y endometritis postnatal.⁵ Todas estas consecuencias aumentan significativamente la morbilidad y mortalidad fetal y materna.

El test de diagnóstico de Rotura de Membranas AmniSure es un sistema independiente que ofrece un diagnóstico rápido y preciso de RPM crucial para garantizar que se tomen medidas obstétricas adecuadas en caso de una rotura. Además, un diagnóstico preciso de RPM ayuda a evitar medidas sin garantías como la inducción al parto o la hospitalización.

PRINCIPIO DEL TEST
El test de diagnóstico de Rotura de Membranas AmniSure usa los principios de inmunocromatografía para detectar la proteína PAMG-1 humana presente en el líquido amniótico. La prueba usa anticuerpos monoclonales altamente sensibles que detectan hasta la más mínima cantidad de PAMG-1 presente en la secreción cervicovaginal después de una rotura de membranas fetales. Se seleccionó la PAMG-1 como marcador de la rotura de membranas fetales debido al alto nivel de esta proteína en el líquido amniótico, su bajo nivel en la sangre y su sustrato de bajo nivel en la secreción cervicovaginal cuando las membranas fetales están intactas. Para reducir la frecuencia de resultados falsos, se seleccionaron varios anticuerpos monoclonales para establecer el umbral de sensibilidad del test de diagnóstico de Rotura de Membranas AmniSure, lo que reduce los resultados positivos/negativos falsos y garantiza una precisión de >99%.⁶ Se coloca una muestra de secreción cervicovaginal (recogida con torunda vaginal) en un vial con disolvente para extracción. Luego se detecta la PAMG-1 en el vial insertando una tira reactiva dentro (dispositivo de flujo lateral). El resultado se lee visualmente con la presencia de una o dos líneas en la zona reactiva de la tira.

REACTIVOS Y COMPONENTES
El test de diagnóstico de Rotura de Membranas AmniSure incluye los siguientes componentes: 1) Instrucciones de uso 2) Tira reactiva del test de diagnóstico de Rotura de Membranas AmniSure dentro de una bolsa de papel de aluminio con desecante 3) Torunda vaginal de poliéster estéril 4) Vial de plástico con solución disolvente que contiene: NaCl al 0,9%, Triton x100 al 0,01% y Na₂S₂O₃ al 0,05%.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
• Deben seguirse las precauciones de seguridad al recoger, manipular y desechar las muestras del test.
• No use componentes dañados del test.
• Los tests de diagnóstico usados son biopeligrosos.
• No usar después de la fecha de caducidad ("Use By") impresa en la etiqueta.
• No realice los componentes del test de diagnóstico.
• No tóque ni pliegue la tira reactiva o la bolsa de papel de aluminio con la tira reactiva dentro.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD
• Almacene el kit en un lugar seco entre 4 y 25 °C (entre 40 y 77 °F). NO LO CONGEELE.
• Cuando se almacena en la bolsa de papel de aluminio a la temperatura recomendada, el test es estable hasta la fecha de caducidad de la caja.
• El test de diagnóstico de Rotura de Membranas AmniSure debe usarse como máximo 6 horas después de retirar la tira reactiva de la bolsa de papel de aluminio.

CONTROL DE CALIDAD
El test de diagnóstico de Rotura de Membranas AmniSure incluye un mecanismo de control interno que garantiza que funcione la parte analítica de la prueba. La aparición de una o dos líneas en la zona de resultados del test de la tira reactiva verifica la integridad del procedimiento del test y de sus componentes.

VALORES ESPERADOS
La pérdida de líquido amniótico indica la rotura de las membranas fetales en todas las mujeres. Los estudios de PAMG-1 la han establecido como un marcador del líquido amniótico.⁷ Una pérdida clínicamente significativa de líquido amniótico aumenta la concentración de PAMG-1 en la secreción cervicovaginal en un factor de mil. El umbral de sensibilidad del test de diagnóstico de Rotura de Membranas AmniSure está configurado para eliminar la dependencia de los resultados del test de posibles variaciones de valores esporádicos (niveles de PAMG-1) en cualquier población dada.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO
Un ensayo clínico independiente con 203 pacientes en los EE.UU. estableció las siguientes mediciones de rendimiento para el test de diagnóstico de Rotura de Membranas AmniSure, lo que sirvió como base para la aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (Food and Drug Administration, FDA):⁸ Sensibilidad: 98,9%. Especificidad: 100%. Valor predictivo positivo: 100%. Valor predictivo negativo: 99,1%.

PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

NOTA: Lea y siga exactamente las indicaciones de uso; no hacerlo puede producir resultados no precisos.
Es necesario esperar 6 horas tras la retirada de cualquier solución desinfectante o medicamento de la vagina para usar el test de diagnóstico de Rotura de Membranas AmniSure.
La placenta previa y la realización de exámenes digitales anteriores a la recogida de la muestra pueden dar resultados inexactos.

1. Tome el vial de la solución por la tapa. Agitar el vial para asegurarse de que todo el líquido esté en el fondo. Destapar y poner en posición vertical.
2. Para recoger una muestra de la vagina, use la torunda de poliéster estéril. Extraiga la torunda estéril de su paquete siguiendo las instrucciones impresas en el mismo. Con la paciente recostada sobre la espalda, sujete la torunda por el medio del mango e inserte cuidadosamente la punta de poliéster de la torunda en la vagina hasta que los dedos toquen la piel (a no más de 5-7 cm de profundidad). Retire la torunda de la vagina después de 1 minuto.
3. Sumerja la punta de la torunda en el vial de solución proporcionado y enjuague la torunda girándola durante 1 minuto.
4. Retire y deseche la torunda.
5. Abra la bolsa de aluminio y retire la tira reactiva.
6. Inserte el extremo blanco de la tira reactiva (marcado con flechas) en el vial de solución. Una salida importante de líquido amniótico hará que los resultados visibles pronto (en segundos), mientras que una pérdida muy pequeña hará que los resultados tarden los 5 minutos completos.
7. Retire la tira reactiva si las dos líneas son claramente visibles en el vial o después de 5 minutos justos. Lea los resultados colocando la tira reactiva en una superficie plana, limpia y seca. Un resultado positivo se indica con dos líneas en la zona reactiva, mientras que un resultado negativo se indica con una única línea en la zona reactiva.

Dos líneas: hay rotura

Una línea: no hay rotura

Ninguna línea: no válido; realice otra prueba

La intensidad de las líneas puede variar, pero el resultado de la prueba será válido incluso si las líneas son difuminadas o no son uniformes. No interprete el resultado de la prueba basándose en la intensidad de las líneas. No lea ni interprete los resultados después de que hayan pasado 10 minutos desde que insertó la tira reactiva en el vial.

LIMITACIONES DEL TEST

- El test está diseñado para detectar la pérdida de líquido amniótico en un determinado momento.
- En raras ocasiones, cuando se toma una muestra 12 horas o más después de una rotura y cuando se haya detenido la pérdida de líquido amniótico, es posible que el test no detecte la rotura de membranas debido a diversos factores, como la titulación (resultados) restada de la rotura, desnaturalización del antígeno, etc. Se recomienda que se vuelva a hacer el test periódicamente en dichos casos.
- Los resultados del test de diagnóstico de Rotura de Membranas AmniSure son cualitativos. No debería hacerse una interpretación cuantitativa en base a los resultados del test.
- En los casos en los que haya presentado solamente trazas de sangre en la torunda, la prueba funciona de forma adecuada. Cuando haya una presencia significativa de sangre en la torunda, el test puede no funcionar adecuadamente y no se recomienda hacerlo.
- Los resultados deben ser utilizados junto con otra información clínica.
- Un fallo en la detección de rotura de membrana no asegura la ausencia de rotura de membrana.
- La mujer puede dar a luz espontáneamente a pesar de que el test de un resultado negativo.
- El rendimiento del test AmniSure RPM no ha sido probado en presencia de las siguientes sustancias: meconio, cremas anti fungicida o supositorios, K-Y Jelly, Monistat, polvos para bebés (almidón y talco), Replens, o aceite de bebé.

En estudios recientes se ha comprobado que el test de diagnóstico de Rotura de Membranas AmniSure es superior a la combinación de la evaluación clínica, el test de nitrazina y el test de hestecho para diagnosticar la rotura de membranas. Además, según cuatro estudios recientes, el test de diagnóstico de Rotura de Membranas AmniSure es superior al ensayo basado en IGFBP-1.⁹ La prueba ha sido considerada por la Asociación Europea de Medicina Perinatal como la herramienta más fiable para diagnosticar la Rotura Prematura de Membranas.¹⁰

ESTUDIOS DE INTERFERENCIA
Las infecciones vaginales, como semen o la mezcla con pequeñas cantidades de sangre no interfieren con el resultado del test de diagnóstico de Rotura de Membranas AmniSure.

BIBLIOGRAFÍA
1. Coustan IM et al. AmniSure Placental Alpha Microglobulin-1 Rapid Immunostain: a new Standard Diagnostic Method for Detection of Rupture of Membranes. *Am J Perinatol*. 2005;22:317-320. 2. Pelenik D. Immunochromatographic rapid specific human placental alpha-globulin and its concentration in amniotic fluid. *Aluph (Munich)*. 1977;11:64. 3. J. Chen, F. Dudenhausen, J. Comparison of Two Rapid Tests Based on IGFBP-1 and PAMG-1 for the Detection of Amniotic Fluid. *Am J Perinatol*. 2006;29:243-248. 4. Guayre P, Dore M, et al. Detection of Placental Alpha Microglobulin-1 using AmniSure. *Am J Perinatol*. 2011;34:488-494. 5. Tagore S, Kiser K. Comparative analysis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) and nitrozone test to diagnose premature rupture of membranes in pregnancy. *Am J Perinatol*. 2008;25:242-45. 6. Aldayra M, Codomo J, Koc G, Arslan H, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of the rapid bedside immunostain and combined clinical conventional diagnosis in premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;152:179-82. 7. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, et al. EAPM Study Group on "Placental Birth". Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive bids for preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2011; 24(5): 459-667.

CE **IVD**

GIAGEN
19300 Germantown Road
Germantown, MD 20874 USA

EC REP GIAGEN GmbH
GIAGEN Strasse 1
40724 Hissin, GERMANY

REF FMRT-1-1
FMRT-1-30
FMRT-1-25

U.S. Patent 7,708,272, issued and pending patents in other countries.
© 2015 GIAGEN

20150204

ANEXO 5. FOTOGRAFÍAS

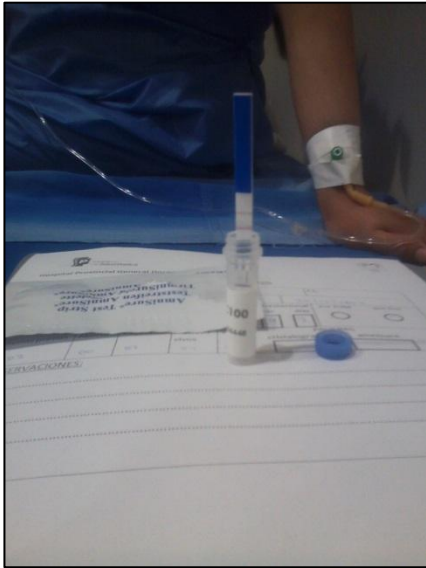
TEST AMNISURE



TOMA DE MUESTRAS



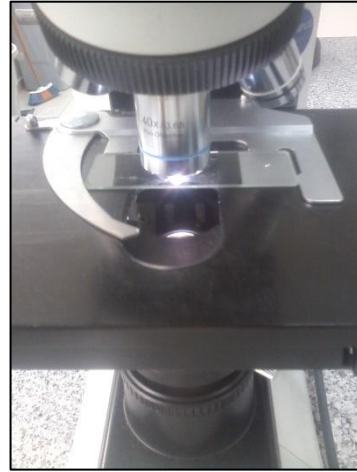
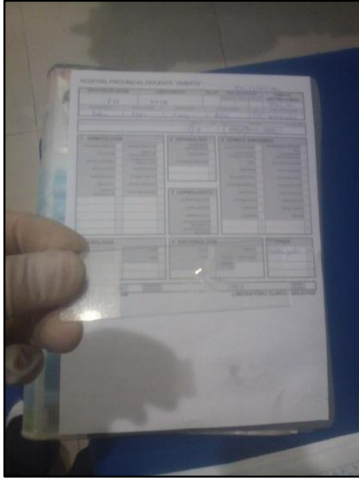
TEST AMNISURE POSITIVO



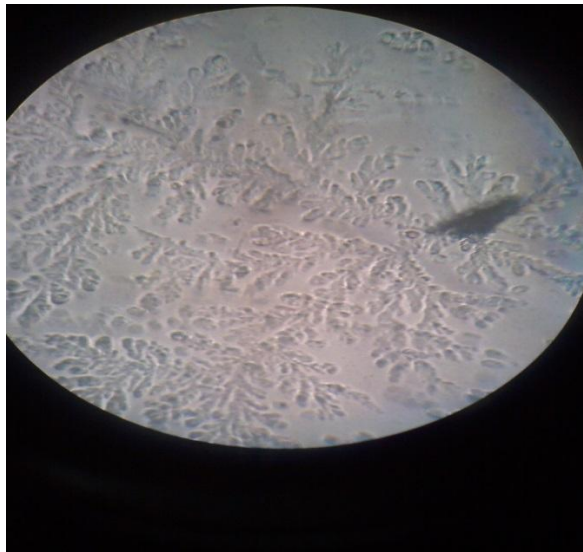
TEST AMNISURE NEGATIVO



OBSERVACION PLACAS DE CRSITALOGRAFIA



POSITIVO



NEGATIVO



ANEXO 6. CERTIFICADO DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO



HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE AMBATO

Ambato, 10 de junio del 2017

CERTIFICADO

A petición verbal de la parte interesada, certifico que:

El señor **CHRISTIAN ANDRÉS MIRANDA DELGADO** con C.I. 180439985-3, realizó la ejecución de su proyecto de investigación bajo el tema **“DETERMINACIÓN DE ALFA-1-PLACENTARIA EN RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS Y SU CORRELACIÓN CON LA CRISTALOGRAFÍA”**, en el servicio obstétrico del Hospital General Docente Ambato, durante los meses de Febrero-Abril del 2017.

Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad, pudiendo el interesado hacer uso del mismo como bien creyere conveniente.

Dr. Byron Mena V.
GINECOLOGO
L. 1 F. 14 N° 41
CMT. 408

Dr. Byron Mena
Jefe de Gineco-Obstetricia