

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA**

**UNAN MANAGUA**

**HOSPITAL ALEMAN NICARAGUENSE**



**TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**EFICACIA DE LA DETERMINACION DE LOS VALORES DE CREATININA EN  
FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE RUPTURA PREMATURA DE  
MEMBRANAS PERIODO SEPTIEMBRE 2017 A ENERO DEL 2018 EN HOSPITAL  
ALEMAN NICARAGUENSE.**

**AUTOR:**

**DR CARLOS VICENTE MIRANDA CACERES.**

MEDICO Y CIRUJANO

MEDICO RESIDENTE DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

**ASESOR CIENTÍFICO Y METODOLÓGICO:**

**DRA. NUBIA MARÍA FUENTES SARRIA**

ESPECIALISTA EN GINECO OSTETRICIA

SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

**Managua, Marzo 2018**

## **CARTA DEL TUTOR.**

La rotura prematura de membrana es un fenómeno multifactorial. Ocurre en 8% a 14% de todos los partos. El 30% a 40% se asocia a partos pretérminos y está relacionado con el 85% de la morbilidad perinatal.

El diagnóstico definitivo de la rotura prematura de membranas es extremadamente importante debido a que el cuadro se asocia con un incremento significativo en el riesgo de infección intrauterina y alteraciones en el desarrollo del sistema pulmonar fetal.

Como "Gold standard" en el diagnóstico de esta patología es considerada la manifestación por la gestante de pérdida de líquido por la vagina, confirmado por visualización del mismo con especuloscopia.

Sin embargo, distintos componentes del líquido amniótico son útiles para el diagnóstico temprano de la rotura de membrana cuando se detecta en los lavados o fluido vaginales.

El dilema se presenta cuando al momento de la exploración es imposible visualizar la presencia de líquido amniótico y para el diagnóstico se requiere de otras pruebas poco sensibles que conlleva a falsos positivos lo que determina intervenciones innecesarias como hospitalizaciones, uso de antibióticos, finalización del embarazo ya sea por inducción del parto o vía cesárea conducta que afectan el pronóstico fetal cuando también se asocia a prematuridad. Cuando el test tiene poca sensibilidad se obtienen falsos negativos siendo la causa de retraso en el manejo adecuado lo que incrementa la morbilidad mortalidad materna y fetal.

La concentración de creatinina en el líquido amniótico es considerada un marcador sensible en valores mayores de 0,3 mg/dl, por lo cual es de utilidad para el diagnóstico de rotura prematura de membranas en los casos en que la salida de líquido amniótico no pudo ser confirmada al examen obstétrico.

El presente estudio pretende determinar si la prueba de creatinina, es una prueba válida, segura y efectiva para el diagnóstico de rotura prematura de membranas.

Independiente de las horas de rotura, edad materna, edad gestacional, modificaciones cervicales. Demostrando una prevalencia de 8% en el hospital Alemán Nicaragüense de rotura prematura de membrana, además de una sensibilidad y especificidad significativa de la creatinina del líquido amniótico como marcador.

Este estudio deberá de servir como herramienta para obtener una prueba más sensible y al alcance, para diagnosticar un mayor número de casos de RPM especialmente en las embarazadas cuyo diagnóstico es incierto y disminuir casos de morbimortalidad materno fetal.

Dra. Nubia María Fuentes Sarria  
Especialista en ginecoobstetricia.  
Salud sexual y reproductiva  
Código 7918

## INDICE

RESUMEN	
DEDICATORIA	
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACION	5
OBJETIVOS	6
MARCO TEORICO	7
HIPOTESIS	29
DISEÑO METODOLÓGICO	30
OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	39
RESULTADO	44
ANALISIS DE LOS RESULTADOS	48
CONCLUSIONES	55
RECOMENDACIONES	56
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	57
ANEXOS	60

## **RESUMEN**

### **EFICACIA DE LA DETERMINACION DE LOS VALORES DE CREATININA EN FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS PERIODO SEPTIEMBRE 2017 A ENERO DEL 2018 EN HOSPITAL ALEMAN NICARAGUENSE.**

**Miranda Cáceres, Carlos Vicente. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital Alemán Nicaragüense. Managua, Nicaragua. Marzo 2018.**

La Ruptura prematura de las membranas (RPM) es una patología que afecta aproximadamente 10% de todos los embarazos y que puede traer como consecuencia complicaciones maternas y fetales, de allí la importancia de realizar un diagnóstico inmediato y preciso, por lo cual hay que recurrir al uso de pruebas diagnósticas, entre ellas la determinación de creatinina en fluido vaginal.

Objetivo: Cuál es la efectividad de la medición de los valores de creatinina en el fluido vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas en embarazos mayores de 28 semanas en el hospital Alemán. Período de Septiembre 2017 a Enero 2018.

Tipo de estudio: Según el diseño es analítico. Observación. Prospectivo de casos y controles, transversal.

La muestra fue conformada por 100 embarazadas entre 28 a 40 semanas de gestación dividida en dos grupos, el primero denominado grupo de casos conformado por 50 gestantes que presentaron salida evidente de líquido amniótico al momento del ingreso o durante su estancia hospitalaria y el segundo grupo a comparar o grupo control también conformado por 50 embarazadas que acudieron a la emergencia con membranas ovulares íntegras ingresadas a sala de Ginecología del HAN. A quienes se les aplicó previo consentimiento informado, la ficha de recolección de datos y se determinó la concentración de creatinina en fluido vaginal. Los resultados obtenidos fueron tabulados y se aplicó la validez de la prueba, determinando sensibilidad 96%, especificidad 88%, valor predictivo positivo 88% y negativo 95%. La razón de verosimilitud positiva fue 8% y la razón de verosimilitud

negativa de 0.2%, la tasa de falsos positivos calculada fue 12% y la de falsos negativos fue 0,4%, el índice de Youden fue 0,8%. Los resultados del estudio determinaron que una concentración de creatinina en fluido vaginal mayor de 0.3mg/dl es una prueba confiable como método diagnóstico de RPM.

## DEDICATORIA

El presente estudio monográfico es dedicado a Dios en primer lugar quien me ha regalado el deseo, la oportunidad de estudiar y superarme, por brindarme la fortaleza y las ganas día a día de entregarme a esta ardua labor de llevar nuestro conocimientos a la práctica y no rendirnos ante las dificultades y tropiezos.

A mi madre, por creer en mí, apoyarme en todo momento, sobre todo en los periodos más difíciles, incentivándome a salir adelante y en las constantes luchas por hacer de nosotros mejores personas, a mis maestros por su esfuerzo, por brindarme sus conocimientos y apoyo incondicional en todo momento.

En memoria de mi padre, que en paz descansa, por ayudarme a ser mejor cada día, por creer en mí.

## INTRODUCCIÓN

Por muchos años el test “gold standard” para el diagnóstico de rotura prematura de membranas (RPM) ha sido la visualización clara y evidente del líquido amniótico a través de un espéculo vaginal. (CHEN Yi Ni, 2003) Cuando esta pérdida de líquido no es evidente al momento de la exploración clínica como sucede en el 10% a 20% de gestantes que acuden a la consulta obstétrica que lo refieren como queja principal, el diagnóstico se vuelve inseguro o “ambiguo” lo que hace necesario el uso de otras pruebas complementarias cuya sensibilidad y especificidad varían con las horas de rotura o por presencia de sangre o secreciones que contaminan la vagina al momento de tomar la muestra por lo que su uso se vuelve limitado. (Montse, 2014)

A causa de las limitaciones que presenta el tradicional “gold standard” para el diagnóstico de RPM, investigadores han buscado una alternativa con un test más objetivo. Estos test están basados primeramente en la identificación de uno o más marcadores bioquímicos que están presentes en el líquido amniótico que sale fuera del cérvix en mujeres con membranas rotas pero ausentes en mujeres con membranas íntegras. (CAUGHEY aron & ROBINSON Julian, 2008)

Estudios recientes han investigado distintos componentes del líquido amniótico que podrían ser de utilidad para el diagnóstico temprano de la rotura de membrana cuando se detecta en los lavados o fluido vaginales. La concentración de creatinina en el líquido amniótico se ha considerado como un marcador sensible en valores mayores de 0,1 mg/dl por lo que se ha demostrado ser de utilidad para el diagnóstico de rotura prematura de membranas en los casos en que la salida de líquido amniótico no pudo ser confirmada al examen obstétrico. (BERROCAL Jorge, 2015) (KARIMAN Nourossadat, 2013) (Montse, 2014) (CAUGHEY aron & ROBINSON Julian, 2008)

El 7% de gestantes que acuden al hospital Alemán Nicaragüense tienen diagnóstico de ruptura prematura de membranas, la mayoría de ellas cursan con

embarazos mayores de 36 semanas y el evento del parto la mayoría de las veces acontece sin complicaciones. Conocer la efectividad del test de creatinina será de mucha utilidad en los casos en que el diagnóstico se vuelve difícil, método que se ha demostrado tener alta sensibilidad lo que le permitirá al obstetra tomar una conducta más certera que garanticen un menor riesgo de infección materna y un pronóstico fetal más favorable.

Por esta razón el planteamiento del problema es el siguiente:

Cuál es la efectividad de la medición de los valores de creatinina en el fluido vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas en embarazos mayores de 28 semanas en el hospital Alemán. Período de Septiembre 2017 a Enero 2018.

## ANTECEDENTES

En un hospital de Maracaibo, Venezuela (2013), se realizó una investigación de tipo prospectivo para establecer la eficacia diagnóstica de la rotura prematura de membranas con la determinación de creatinina en el flujo vaginal. Se conformaron dos grupos uno con membranas rotas y el otro con membranas íntegras. La concentración de creatinina en el flujo vaginal del primer grupo fue significativamente mayor al compararlo con los del segundo grupo ( $1,09 \pm 0,35\text{mg/dl}$ ) y ( $0,36 \pm 0,17\text{mg/dl}$ ,  $p < 0,05$ ) respectivamente. Con una sensibilidad del 78,3%, especificidad del 78,7%, valor predictivo positivo del 80,6% y valor predictivo negativo del 76,4%. (GARCÍA Urnadeta, 2015)

En Barcelona, España y en el hospital Universitario Dr, Luis Razetti en el período de julio a septiembre se investigó sobre los niveles de creatinina en el fluido vaginal como marcador diagnóstico de ruptura prematura de membranas con una muestra de 120 gestantes con embarazo mayor de 22 semanas divididas en un grupo con diagnóstico de RPM y el otro grupo con membranas íntegras, los resultados determinaron una concentración de creatinina en fluido vaginal mayor de 0,1 mg/dl en mujeres con RPM, con una sensibilidad de 80% y una especificidad del 100%. (CARDOZA Genyfer)

En el año 2011 se realizó un trabajo de investigación para comparar la eficacia de la determinación de creatinina en el flujo vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas en embarazadas que acudieron al hospital Central de Urquinaona en Maracaibo entre los resultados se obtuvo una sensibilidad de 77,5% con intervalo de confianza de 95% (61,8% a 90,8%) y una especificidad de 96,5% (IC: 95% DE 61-91%), un valor predictivo positivo de 81% y un valor predictivo negativo de 76%. El punto de corte obtenido para el diagnóstico de RPM fue de 0,45mg/dl. (Angélica)

En el año 2012, Caracas-Venezuela se realizó un trabajo de grado para determinar la concentración e creatinina y gonadotropina coriónica subunidad B en

embarazos con rotura prematura de membranas entre los resultados se observó valores de creatinina superiores a 0,1% asociados a la RPM, con una sensibilidad de 96% y especificidad de 84% (oLGA & isabel)

En Lima - Perú (2009), se realizó un trabajo de investigación para determinar la concentración de creatinina en el fluido vaginal de 104 gestantes divididas en dos grupos, el primer grupo compuesta por 44 mujeres con RPM y el segundo grupo por 60 mujeres sin RPM. Se encontró que las gestantes con RPM presentaron una concentración media de creatinina de 1,33 mg/dl y extremos de 0,19 mg/dl a 2,04 mg/dl concluyendo que la concentración de creatinina mayor de 0,19 mg/dl es un marcador confiable como método diagnóstico de la ruptura prematura de membranas. (James)

En el hospital Concepción Palacios de Caracas, Venezuela en el año 2006, se realizó un estudio para evaluar la utilización de la concentración de creatinina en el fluido vaginal de 120 gestantes divididas en dos grupos: un grupo con RPM y el otro sin RPM. Entre los resultados se detectó que en el grupo con RPM se detectó una concentración de creatinina de 0.72 mg/dl con extremos de 0,10 a 1,80 mg/dl. Concluyendo que es un marcador confiable. (Ecna & LUCENA Carlos, 2006)

## JUSTIFICACIÓN

En la mayoría de las veces el diagnóstico de rotura prematura de membranas (RPM) se realiza con la visualización de líquido amniótico que fluye a través de la vagina o con un espéculo para observar la presencia de líquido en el fondo de saco vaginal, prueba considerada durante muchos años como el “gold Standard” para el diagnóstico de esta patología obstétrica. (CAUGHEY aron & ROBINSON Julian, 2008) (CARDOZA Genyfer), (KARIMAN Nourossadat, 2013).

El dilema se presenta cuando al momento de la exploración es imposible visualizar la presencia de líquido amniótico y para el diagnóstico se requiere de otras pruebas pocas sensibles que conlleva a falsos positivos lo que determinan intervenciones innecesarias como hospitalizaciones, uso de antibióticos, finalización del embarazo ya sea por inducción del parto o vía cesárea conducta que afectan el pronóstico fetal cuando también se asocia a prematuridad. Cuando el test tiene poca sensibilidad se obtienen falsos negativos siendo la causa de retraso en el manejo adecuado lo que incrementa la morbi mortalidad materna y fetal. (Montse, 2014) , (CHEN Yi Ni, 2003)

La realización de esta investigación surge por la necesidad de implementar pruebas complementarias que se ha demostrado ser efectivas y seguras para el diagnóstico de RPM lo que será de mucha ayuda para reducir los falsos positivos o falsos negativos en los casos en que el diagnóstico de rotura de membranas sea dudoso o incierto al utilizar otras pruebas utilizadas para este fin. La utilización de esta prueba será una herramienta beneficiosa para el hospital que debido a su accesibilidad y su bajo costo podrá utilizarse las 24 horas del día lo que contribuirá a reducir el número de ingresos y manejos innecesarios, al igual que podrán reducirse el número de nacimientos prematuros consecuencia de los diagnósticos erróneos o falsos positivos de RPM así también se reduciría las infecciones u otras complicaciones que ponen en riesgo la salud materna y perinatal en los casos de falsos negativos.

# **OBJETIVOS**

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la efectividad del test de creatinina del fluido vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas en embarazos de 28 a 40 semanas. Período de Septiembre 2017 a Enero 2018. Hospital Alemán nicaragüense

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Caracterizar a las embarazadas participantes en relación a la edad y algunas características obstétricas.
2. Analizar los resultados del test de creatinina reportados y su asociación con la edad, horas de rotura de las membranas, edad gestacional y otras características relacionadas con el embarazo.
3. Determinar el punto de corte para discriminar la positividad o negatividad de la prueba de creatinina.
4. Evaluar la seguridad y validez de esta prueba para el diagnóstico de rotura prematura de membranas.

## MARCO TEÓRICO

La rotura prematura de membrana (RPM) se define como la rotura de las membranas ovulares, después de las 21 semanas de edad gestacional y hasta una hora antes del inicio del trabajo de parto. Ocurre en 8% a 14% de todos los partos. El 30% a 40% se asocia a partos pretérminos y está relacionado con el 85% de la morbimortalidad perinatal.

Cuando la rotura prematura de membrana ocurre antes de la semana 37 es conocida como ruptura prematura de membranas fetales pretérmino (RPMF). Hay varias clasificaciones una de ellas es: ruptura prematura de membranas fetales pretérmino “previable” (menos de 23 semanas en países desarrollados), ruptura prematura de membranas fetales pretérmino “lejos del término” (desde la viabilidad hasta aproximadamente 32 semanas de gestación), ruptura prematura de membranas fetales pretérmino “cerca al término” (aproximadamente 32-36 semanas de gestación). (MORGAN Fred, 2008) La rotura prematura de membrana se denomina prolongada cuando tiene una duración de 24 horas a una semana hasta el momento de nacimiento y se llama muy prolongada cuando supera una semana. El periodo latencia se refiere al tiempo que transcurre entre la ruptura y la terminación del embarazo. Así, el periodo de latencia y la edad gestacional determinan el pronóstico y consecuentemente el manejo de la enfermedad de acuerdo a la posibilidad o no de terminación del embarazo.

### ETIOLOGÍA:

La rotura prematura de membranas es un fenómeno multifactorial. Muchos autores señala como principal causa la infección, también señalan otras como el bajo nivel socioeconómico, bajo peso materno, parto prematuro previo, metrorragia del 2do y 3er trimestres, polihidramnios, embarazo gemelar. (SEGO, 2012) (MORGAN Fred, 2008)

## FACTORES DE RIESGO DE LA ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS:

(Romina, 2012) (CAUGHEY aron & ROBINSON Julian, 2008)

- 
- Bajo nivel socio económico
  - Bajo peso materno
  - Parto prematuro previo
  - Consumo de cigarrillo
  - Metrorragia del segundo y tercer trimestre
  - Infecciones cérvico-vaginales y vaginosis
  - Polihidroamnios
  - Embarazo gemelar
  - Malformaciones y tumores uterinos
  - Conización previa
  - Embarazo con DIU
  - Desconocida
- 

## CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO:

La gestante refiere pérdida de líquido por la vagina y es confirmado por visualización con espéculo, considerada como “el tradicional “Gold standard” o Standard de Oro” para diagnóstico. Las pruebas o test mínimamente invasivo para el diagnóstico de RPM son: (CAUGHEY aron & ROBINSON Julian, 2008) (Montse, 2014)

1. Acumulación visible de líquido claro en el fondo de saco posterior de vagina o salida evidente de líquido a través del orificio cervical.
2. PH del líquido alcalino demostrado con test de nitrazina.
3. Visualización microscópica de cristalización en helecchos al secarse el líquido amniótico.

Con la microscopía se puede observar el cloruro de sodio presente en el líquido amniótico, en forma de hoja de helecho al secarse. Se debe extraer líquido amniótico de la cavidad vaginal, haciendo un extendido del mismo en un porta objeto, secar al aire, y observar en el microscopio, la presencia de dicha

cristalización. También al colorear con sulfato de azul de Nilo el líquido amniótico las células lipídicas se tiñen de color naranja. Estos métodos permiten diagnosticar la presencia de líquido amniótico. El pH ácido vaginal (PH normal de la vagina) cambia a la alcalinidad por la presencia de líquido amniótico. Esto hace virar el papel indicador (papel de nitrazina) porque de pH ácido pasa a tener pH alcalino.

.Estos test se vuelven inseguros después de una hora de rotura, esto conlleva a obtener a falsos positivos o falsos negativos frecuentemente relacionados con cervicitis, vaginosis, contaminación con sangre, orina, semen o agentes antisépticos. En relación al diagnóstico cuando la gestante presenta infecciones como vaginosis. La sensibilidad y especificidad del test de nitrazina tiene un rango de 90 a 97% y 16 a 70% respectivamente. (CAUGHEY aron & ROBINSON Julian, 2008) La sensibilidad y especificidad del test de cristales en hebreo oscila en 51% y 70% respectivamente en gestantes sin trabajo de parto y 98% y 88% respectivamente en gestantes en trabajo de parto. (CAUGHEY aron & ROBINSON Julian, 2008)

A causa de las limitaciones que presenta el tradicional “gold standard” para el diagnóstico de RPM, investigadores han buscado una alternativa con un test más objetivo. Estos test están basados primeramente en la identificación de uno o más marcadores bioquímicos que están presentes en el líquido amniótico que sale fuera del cérvix en mujeres con membranas rotas pero ausentes en mujeres con membranas íntegras. (CAUGHEY aron & ROBINSON Julian, 2008) Varios marcadores han sido estudiados incluyendo alfa feto proteínas (AFP), fibronectina fetal (FNf), factor de crecimiento que se une a la proteína 1 similar a la insulina. Prolactina, gonadotropina coriónica humana-BB-HCG), creatinina, urea, lactato y alfa microglobulina placentaria. (CAUGHEY aron & ROBINSON Julian, 2008) (Montse, 2014)

### **Características del líquido amniótico:**

El líquido amniótico constituye una parte importante del medio ambiente embrionario y fetal, ocupa la cavidad amniótica y desempeña múltiples funciones

durante el embarazo y el parto. El volumen de líquido amniótico aumenta conforme progresa el embarazo; después de las 32 semanas de gestación el promedio es de 700 – 800 ml. (J, 2009)

El líquido amniótico tiene un origen mixto. En una primera etapa sería esencialmente un producto de secreción del epitelio amniótico. Según algunos autores el origen del líquido amniótico sería fundamentalmente materno, por el trasudado del plasma a nivel de los vasos de la caduca, de ahí la gran similitud entre la composición físico química del líquido amniótico y el plasma materno.

### **Composición del líquido amniótico:**

El riñón fetal excreta ya desde el cuarto o quinto mes y en la segunda mitad del embarazo se elimina aparentemente una cantidad suficiente de orina como para modificar apreciablemente la capacidad y composición del líquido amniótico. De forma similar, la hipotonicidad (bajo contenido de sodio, potasio y cloro) y la elevada concentración del urea y creatinina que se observan en la orina fetal reflejan también cambios en la composición del líquido amniótico. Al comienzo de la gestación su composición es similar a la del plasma fetal, mientras que en un momento posterior, la composición electrolítica del líquido disminuye a medida que va aumentando la concentración de urea y creatinina. (NILSWANDER, 1987)

Al final del embarazo el líquido amniótico se compone físicamente por: (Lopez, 2007)

- Agua del 98 al 99%, solutos de 1 al 2%.
- Turbidez: aumenta con el avance de la gestación.
- Gases: pO<sub>2</sub>: 4 a 43 mmHg y pCO<sub>2</sub>: 38-50 mmHg
- PH: desciende de 7,13 antes de las 32 semanas a 7,08 desde esa edad gestacional en adelante.
- Componentes inorgánicos: Zinc, Cobre, Manganeso, Hierro, que no varían su concentración.
- Componentes orgánicos:

- ✓ Proteínas: Su concentración es de 20 a 25 veces menor que el plasma materno, disminuyendo con la edad gestacional. La mayor parte es de origen materno, pasando al líquido amniótico por pinocitosis, corresponde al 60% de albuminas y el 40% de globulinas. La alfafetoproteína que la produce el hígado fetal, aumenta su concentración en líquido amniótico hasta las 14 semanas de la gestación, para luego disminuir, por lo que su aumento patológico se relaciona con defectos del tubo neural.
- ✓ Aminoácidos: su concentración en el líquido amniótico es un 50 a un 75% menor que el plasma materno, disminuyen conforme avanza el embarazo. Otros componentes nitrogenados no proteicos como urea, ácido úrico, creatinina que contrariamente a los aminoácidos aumentan con la edad gestacional, especialmente por el aporte urinario fetal. Estos compuestos nitrogenados al inicio del embarazo mantienen concentraciones similares a la del plasma materno, aumenta gradualmente en la segunda mitad de gestación, alcanzando el mayor nivel al final del embarazo, planteando la posibilidad que la creatinina y otros compuestos nitrogenados orgánicos sean un índice útil para evaluar el crecimiento y el desarrollo fetal. (BERROCAL Jorge, 2015)
- ✓ Lípidos: al final del embarazo su concentración oscila alrededor de 13.6mg%. Los fosfolípidos aumentan su concentración con la edad gestacional, originándose principalmente a nivel pulmonar (surfactante).
- ✓ Carbohidratos: están presentes en diferentes concentraciones: glucosa, sacarosa, arabinosa, fructuosa, lactosa. La concentración de glucosa verdadera es menor que en el plasma materno, alcanzando al final del embarazo 20 mg/dl.
- ✓ Vitaminas: las concentraciones de B1 y C son semejantes a las del plasma materno
- ✓ Enzimas: Como la acetil colinesterasa, fosfatasa alcalina y amilasa que están relacionadas con defectos del tubo neural, preeclampsia y madurez fetal respectivamente.

- ✓ Hormonas: Como corticoides, andrógenos, progesterona y sus metabolitos, gonadotrofina coriónica, lactógeno placentario, renina, prostaglandinas, oxitocina. Las hormonas proteicas no pasan la placenta ni el amnios, los esteroides pueden ser eliminados por la orina fetal.
- ✓ Citología: la composición celular del líquido amniótico procede del amnios, mucosa y piel fetal. A las 14 semanas de gestación, el líquido amniótico es prácticamente acelular. Entre las 14 y 32 semanas se observa una escasa celularidad, que aumenta bruscamente a partir de las 37 semanas.

### **Diagnóstico de la rotura prematura de membranas:**

El diagnóstico definitivo de la rotura prematura de membranas es extremadamente importante debido a que el cuadro se asocia con un incremento significativo en el riesgo de infección intrauterina y alteraciones en el desarrollo del sistema pulmonar fetal. (KOCH María, Junio 2008), (SEGO, Rotura Prematura de Membranas, 2012)

Típicamente el diagnóstico se sugiere por una historia de secreción vaginal acuosa confirmada con el examen especular que evidencia la acumulación de líquido en el fondo de saco posterior o la salida directa de líquido desde el orificio cervical. El Gold estándar para diagnosticar ruptura prematura de membranas de manera tradicional se basa en la capacidad de documentar 3 datos clínicos:

- a. Visualizar líquido en el fondo de saco posterior o la salida directa de líquido a través del cérvix;
- b. PH alcalino del líquido cervicovaginal demostrado por la coloración azul que toma el papel de nitrazina.
- c. Observación microscópica de helechos del líquido obtenido, ya seco sobre un portaobjetos.

Maniobra de Tarnier: Se realiza tacto vaginal desplazando la presentación hacia arriba y al mismo tiempo con la otra mano se realiza la expresión del fondo uterino.

Maniobra de Vasalva: Se introduce un espéculo vaginal y se localiza cuello uterino, se pide a paciente que puje de manera gradual, en caso de rotura de membranas existe salida de líquido.

**Cristalografía:** Se coloca el líquido existente en el fondo de saco vaginal o de las paredes laterales de la vagina sobre un portaobjetos, se deja secar y se observa la formación de helechos al microscopio. Pueden existir resultados falsos positivos por huellas dactilares o contaminación con semen y moco cervical, así como también pueden presentarse falsos negativos debido a errores en la técnica (utilizar un hisopo seco para recoger la muestra) o la contaminación con sangre. La sensibilidad y especificidad reportada para la cristalografía es del 51% y 70% respectivamente en pacientes sin trabajo de parto y 98% y 88% respectivamente en pacientes con trabajo de parto. (CAUGHEY aron & ROBINSON Julian, 2008) (KOCH María, Junio 2008)

**Prueba con nitrazina:** Consiste en usar un papel amarillo preparado para tal fin, donde lo que se cuantifica es el cambio del pH normal de la vagina (4.5-6.0), al colocarle el líquido que sospechamos se torna de color azul/púrpura (pH 7.1-7.3) confirmando la presencia de líquido amniótico. Se asocia con altas tasas de falsos positivos relacionados con cervicitis, vaginitis, y contaminación con sangre, orina, semen o agentes antisépticos. Muestra una sensibilidad del 90% al 97% y especificidad del 16% al 70%. Un nuevo estudio sobre la cristalografía y el papel de nitrazina ha demostrado que estas pruebas son altamente imprecisas cuando ha transcurrido más de 1 hora desde la ruptura de las membranas y llegan a ser inconclusas después de 24 horas, ello debido a la volatilidad que presenta el líquido amniótico en la vagina. (KOCH María, Junio 2008)

Estos tres datos (visualización macroscópica del líquido, cristalografía y/o prueba de nitrazina han sido considerados como el Gold estándar para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas, sin embargo cada una de ellas presenta sus limitaciones, y considerando que un diagnostico incorrecto puede llevar a intervenciones obstétricas innecesarias como hospitalización, administración de antibióticos y corticosteroides y generalmente la inducción de

labor, anteriormente se indicaba en caso de que las pruebas mencionadas anteriormente fueran equivocadas la instilación en la cavidad amniótica mediante amniocentesis de un colorante índigo carmín, preferido éste por la asociación existente entre el azul de metileno y la metahemoglobinemia fetal. La salida de líquido azul en la vagina luego de 20 o 30 minutos se evidenciaría mediante la tinción de un tampón vaginal previamente colocado. Aunque esta prueba ha sido considerada como Gold estándar por muchos autores se trata de un procedimiento invasivo que incluye riesgos como sangrado (abruptio placentae), infección, ruptura prematura de membranas iatrogénica, abortos.

**Marcadores bioquímicos del líquido amniótico:** (LOPEZ Osma, 2005) (CHEN Yi Ni, 2003)

Los investigadores han propuesto pruebas alternativas que se basan en la detección en la secreción cervicovaginal de uno o más marcadores bioquímicos que están presentes ante una ruptura prematura de membranas, pero ausentes en pacientes con membranas intactas.

Estos marcadores incluyen fibronectina fetal (fFN), alfa feto proteína (AFP), factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGFBP-1), prolactina, subunidad beta de gonadotropina coriónica humana (-hCG), creatinina, urea, lactato y alfa microglobulina 1 placentaria (PAMG-1). Los métodos que se basan en la detección de alfa feto proteína (AFP) y prolactina (PRL) no son fiables, ya que la relación sangre/líquido amniótico de las proteínas está propensa a variaciones significativas.

**Fibronectina fetal:** Se basa en la detección de fibronectina fetal en las secreciones vaginales. Es una glucoproteína producida por el corion. Está relacionada con la adherencia de la placenta y membranas a la decidua. La separación entre decidua y corion conlleva un aumento de esta glucoproteína en secreción cervicovaginal y esto reflejaría un comienzo espontáneo de parto. La presencia de fibronectina fetal puede tener lugar en ausencia de ruptura de membranas fetales por lo que produce altas tasas de falsos positivos.

**Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGFBP1):** Del inglés Insulin-like growth factor binding protein-1, Rutanen reportó que según la prueba utilizada para su detección, el límite se ajusta de manera que las concentraciones de esta proteína se encuentren por debajo de 400 ng/ml en las secreciones vaginales, para catalogarse como negativa. Sin embargo en los casos en los que exista sangrado esta prueba debe ser interpretada con precaución porque la sangre procedente directamente del lecho placentario puede contener mayores cantidades de factor de crecimiento similar a la insulina que la sangre procedente de los vasos cervicales.

**Alfa microglobulina 1 placentaria (PAMG-1): Placental alpha microglobulin-1,** consiste en la detección de altas concentraciones de la glicoproteína PAMG-1 en la secreción cervicovaginal, el peso de esta proteína corresponde a 34 kd, es sintetizada y excretada por la células deciduales y por el hígado fetal. Aunque su concentración en el suero materno aumenta con la edad gestacional, se encuentra en concentraciones considerablemente más bajas en suero materno en comparación con el líquido amniótico. Debido a que posee características únicas de alta concentración en líquido amniótico, baja concentración en sangre y muy baja concentración en la secreción cervicovaginal, se consideró adecuada como marcador de ruptura prematura de membranas. Con el fin de minimizar los falsos positivos y negativos, dos anticuerpos monoclonales fueron utilizados para determinar el umbral de sensibilidad de una de las pruebas creadas para su detección (Amnisure), el nivel más bajo de la proteína medido por estos anticuerpos era de 0.05 a 0.2 ng/ml de la secreción cervicovaginal. La proteína encontrada en el líquido amniótico estaba en el intervalo de 2000 a 25000 ng/ml. Cuando hubo ruptura de membranas el nivel de la proteína aumentó 38 significativamente en la secreción vaginal, con un umbral de sensibilidad de 5 ng/ml, amnisure reduce la posibilidad de resultados erróneos, aparentemente muestra una sensibilidad superior a las pruebas mencionadas anteriormente debido a que es más sensible para detectar ruptura de membranas subclínica por microperforaciones. Las desventajas de este método están representadas por su alto costo, falsos negativos en presencia de sangrado transvaginal y debe realizarse antes de las 12 horas de la sospecha de RPM. La concentración de ambas

proteínas (IGFBP-1, PAMG-1) en líquido amniótico es de 100 a 1000 veces superior a la que presentan en otros fluidos orgánicos por lo que su especificidad es cercana al 90-100%. Son pruebas no invasivas de lectura rápida. Las muestras se recogen para ambas pruebas con una torunda de poliéster estéril antes del examen vaginal y/o ultrasonido vaginal. La muestra se recoge a nivel de la vagina y luego la torunda debe colocarse en un vial que contiene el kit, posteriormente se retira del disolvente y se sumerge la tira con el extremo inferior indicado por flechas, posteriormente se procede a leer la misma.

**Creatinina:** La creatinina es una molécula de desecho que se genera a partir del metabolismo muscular. Proviene de la creatina, es muy importante para la producción de energía muscular. Aproximadamente el 2% de la creatina del cuerpo se convierte en creatinina cada día. La creatinina se transporta desde los músculos por medio de la sangre hacia el riñón. Los riñones filtran la mayoría de la creatinina y la eliminan en la orina. La creatina es un ácido orgánico nitrogenado que se encuentra en los músculos y células nerviosas de algunos organismos vivos. Es un derivado de los aminoácidos muy parecido a ellos en cuanto a su estructura molecular. Se sintetiza de forma natural en el hígado, el páncreas y en los riñones a partir de aminoácidos como la arginina, la glicina y la metionina a razón de un gramo de creatina por día. Constituye un vector inmediato y directo para transportar ATP y proveer de energía a las miofibrillas musculares.

La creatinina está presente en el líquido amniótico al igual que en la sangre y orina tanto de la madre como del feto. La masa muscular del feto origina creatinina a partir del fosfato de creatina y mientras más volumen muscular tenga, mayor será su concentración. La participación del riñón fetal en el metabolismo del líquido amniótico a partir de la semana 20 es muy importante al incrementar progresivamente la concentración de urea, ácido úrico, creatinina y disminuir la osmolaridad. En la primera mitad del embarazo la concentración de creatinina en el líquido amniótico es similar a la del suero materno, encontrando valores de 0,6 mg/dl en ambos. (KARIMAN Nourossadat, 2013). Se ha encontrado en el flujo vaginal normal no contaminado de la gestante sana, sin rotura de membranas,

concentraciones de creatinina que oscilan entre 0.05 – 0.10 mg/dl. Oliveira y col han observado correlación significativa entre la edad gestacional y valores de creatinina en el líquido amniótico. (KARIMAN Nourossadat, 2013) Estos compuestos aumentan en forma ascendente a medida que avanza la edad gestacional, la creatinina aumenta en la semana 34 con un pico máximo a las 38 semanas cuando la concentración es 2 a 4 veces mayor que en suero materno.

**Detección de fracción B de HCG:** La hCG se produce en el tejido trofoblástico y está presente en varios grados a nivel sérico, urinario y en líquido amniótico durante el embarazo. La fracción beta de la hormona gonadotrofina coriónica humana incrementa su concentración en suero conforme avanza el embarazo, alcanza su máximo entre la semana 8 a 10 de la gestación y disminuye hasta alcanzar una cifra que se mantiene constante entre la semana 18 y el tercer trimestre del embarazo. Takanobu y su grupo encontraron que el nivel promedio en mujeres con embarazo normal sin ruptura de membranas era de 37.9, 9.5, y 6.3 mUI/ml durante el primero, segundo y tercer trimestre respectivamente, mientras que el nivel promedio de las mujeres con ruptura prematura de membranas era de 420.6 mUI/ml, y usando un valor de corte de 50 mUI/ml para el diagnóstico de ruptura de membranas, su sensibilidad fue de 100%, especificidad de 91.8%, valor predictivo positivo de 82.8% y valor predictivo negativo del 100% en el segundo trimestre; sensibilidad del 100%, especificidad de 96.5%, valor predictivo positivo de 88.9% y valor predictivo negativo de 100% en el tercer trimestre.

**Estudios complementarios en embarazos con rotura prematura de membranas:** (SEGO, Rotura Prematura de Membranas, 2012)

El Líquido amniótico puede aportar datos sobre la madurez y el bienestar fetal. Tales valoraciones pueden realizarse por amniocentesis, amnioscopia o ecografía.

### **Ecografía:**

Constituye uno de los parámetros que nos orienta sobre algún trastorno de base en el binomio feto-materno. Su alteración se define como oligohidramnios o polihidramnios, según sea la cantidad menor o mayor a lo esperado en función de

la edad gestacional. Generalmente cuando el líquido amniótico está aumentado alerta sobre la presencia de defectos estructurales fetales; bien sean obstrucciones en el tracto digestivo o defectos abiertos del tubo neural, ascitis fetal e hídrops. Mientras que en el caso del oligohidramnios definido también como un volumen de más de dos desvíos estándar por debajo de la media para una edad gestacional, una vez que se ha descartado ruptura prematura de membranas, puede estar relacionada con alteraciones estructurales fetales de tipo nefrourológicas o la presencia de deterioro de la unidad feto-placentaria, seguida habitualmente de hipoxia crónica, propios de la post madurez y/o restricción del crecimiento fetal o bien alteraciones menos graves como trastornos del metabolismo materno, diabetes gestacional y/o alteraciones del estado nutricional materno.

Para la segunda mitad del embarazo se considera Oligohidramnios volúmenes de líquido amniótico bajo los 500 cc, y Polihidramnios a cantidades superiores a 1.500 cc. Los métodos que se utilizan para valorar objetivamente el volumen real de líquido amniótico son el índice de líquido amniótico (ILA) y en menor grado el bolsillo único vertical mayor (BVM). (J, 2009)

La evaluación por ecografía del líquido amniótico puede considerarse un método semicuantitativo. Los métodos que se utilizan para evaluar el líquido amniótico funcionan mejor cuando identifican volúmenes normales, pero son defectuosos para identificar un volumen anormal, además de la intervención de factores que pueden influir en la valoración exacta del líquido amniótico como la falta de experticia del operador, la posición fetal, la posibilidad de un cambio transitorio en el volumen del líquido, así como los diferentes criterios de diagnóstico de un volumen de líquido amniótico normal. Se han descrito dos técnicas para la medición del líquido amniótico.

La medición del bolsón único vertical mayor (BVM): Se mide la profundidad vertical del bolsillo mayor libre de cordón umbilical y libre de partes fetales. Para ello se toma como punto de corte a 20 milímetros, con un rango de normalidad que oscila entre 30 y 80 milímetros, valores por debajo de 30 o por encima de 80 milímetros se consideran anormales. Este es un método simple y fácil de aplicar, sin embargo,

debido a cambios en la posición fetal, puede observarse gran variabilidad intra e inter observador.

Medición de cuatro cuadrantes: En 1987 Phelan incorpora el concepto de ILA, resultado de la suma de la máxima profundidad medida en sentido vertical en cada uno de los cuatro cuadrantes en que se divide la cavidad uterina. Para algunos autores el total de la medición de cuatro bolsillos, reflejaría mejor el real volumen de líquido amniótico. Rutherford y cols. Recomiendan no incluir aquellos bolsillos que se encuentran casi completamente ocupados de cordón y/o extremidades.

### **Amnioscopia:**

Es la observación directa del líquido amniótico a través del polo ovular inferior intacto, útil en las últimas semanas gestacionales. Su técnica es sencilla, indolora y de bajo riesgo debiendo identificarse previamente las características del cuello uterino, el que es permeable en el 80 % de los embarazos al término. La presentación no debe estar muy alta, se observa la característica del líquido amniótico, su cantidad (la ausencia de líquido amniótico es compatible con embarazo prolongado). (J, 2009)

Entre las indicaciones, luego de las 36 semanas gestacionales, se mencionan: embarazo postérmino; diabetes; restricción de crecimiento intrauterino; hipertensión arterial; colestasis intrahepática, ruptura prematura de membranas.

Como contraindicaciones, se mencionan: metrorragias del tercer trimestre, amenaza de parto prematuro, presentaciones no cefálicas, condiciones inadecuadas del cuello uterino. Entre las complicaciones, aunque poco frecuentes se encuentran: parto prematuro, ruptura prematura de membranas, infecciones ovulares, metrorragias.

### **FISIOPATOLOGÍA DE LA RUPTURA DE MEMBRANAS:**

Se han propuesto diversas hipótesis:

1. Aumento de la presión intraamniótica:

La relación entre la presión intraamniótica y la tensión de las membranas viene definida por la ley de Laplace que indica que dicha tensión es proporcional a la presión intrauterina y al cuadrado del radio de la esfera ( $T = P \times r^2$ ) por lo que pequeños aumentos del radio conducen a grandes incrementos de la tensión, que es probablemente el factor más importante para algunos autores en la ruptura prematura de membranas.

Esta tensión de la bolsa es habitualmente contenida y compensada por las paredes uterinas, excepto en el polo inferior del huevo a nivel de la dilatación del orificio cervical, por lo que es el radio de la dilatación el que fundamentalmente determinará los incrementos de tensión no compensados a nivel del orificio cervical, siendo este el punto habitual de ruptura. Solo en caso de presiones intrauterinas muy elevadas, sin dilatación cervical, podría darse una ruptura en puntos más altos. La distensión de las membranas fetales produciría elevación de IL-8 y de la citocina llamada factor amplificador de células pre-B (PBEF), las cuales activarían las metaloproteasas de matriz (MMP), facilitando la ruptura de membranas. (LOPEZ Osma, 2005) (LUGONES Botellis, 2010)

## 2. Disminución de la resistencia de la bolsa amniótica:

Esta estructura posee la capacidad de mantenerse íntegra hasta fases avanzadas del parto. La actividad de enzimas proteolíticas, colagenasas y elastasas debilitaría su resistencia y precipitaría la ruptura de la misma. (LUGONES Botellis, 2010) Esta actividad enzimática se vería condicionada por:

- a. Infecciones: las bacterias son capaces de desarrollar actividad proteolítica que destruye el colágeno, pudiendo además favorecer la colagenasa de los neutrófilos. La colagenasa es una enzima lítica que se encuentra en altas concentraciones en la placenta humana a término, su actividad aumenta a medida que avanza el trabajo de parto a término, el mecanismo propuesto es una falta de equilibrio entre factores de degradación y síntesis de la matriz extracelular. Las infecciones pueden ocurrir por vía ascendente (vagina o

cérvix) hacia decidua, corion, amnios, cavidad amniótica y feto, o por vía hematológica (peritoneal, amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales, o traumatismos con ingreso a cavidad amniótica). (LUGONES Botellis, 2010)

Cualquier germen puede provocar la infección, los más frecuentemente encontrados son: *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium*, *Mycoplasma hominis*, *Streptococcus* grupo B, *Streptococcus viridans*, *Gardnerella vaginalis*, entre otros, se ha comprobado además que la infección genital por diversos microorganismos aumenta el riesgo de ruptura prematura de membranas pero su tratamiento lo disminuye. (LUGONES Botellis, 2010) En los procesos infecciosos hay que considerar la fosfolipasa A2, la fosfolipasa C, y los lipopolisacáridos que estimulan la síntesis de prostaglandinas, las collagenasas bacterianas, las citoquinas, los macrófagos y granulocitos, así como la prostaglandina E2 con los consiguientes 26 cambios cervicales e inicio de dinámica uterina, las interleucinas que activan la síntesis de prostaglandinas, y la apoptosis. (LUGONES Botellis, 2010)

- b. Coito: en el coito existen sustancias que pueden conducir al mismo efecto. Las enzimas collagen-like y las prostaglandinas (que estimulan la proteólisis).
- c. Tabaquismo: en las fumadoras se produce una reacción pulmonar que aumenta la actividad proteolítica y disminuye la de los inhibidores proteolíticos. Este produce quimiotaxis de leucocitos, liberación de elastasa, inactivación de inhibidores de proteasas (1-antitripsina), generación de radicales libres y consumo de antioxidantes. Además disminuye las concentraciones de ácido ascórbico, Zinc y Cobre lo que disminuye el colágeno tipo III y elastina, comprometiendo la integridad de las membranas ovulares.

### 3. Enfermedades del tejido conectivo y deficiencias nutricionales:

Las enfermedades del tejido conectivo como lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Ehlers-Danlos, están asociados con una mayor ocurrencia de ruptura prematura de membranas pre término. (LOPEZ Osma, 2005)

Deficiencias de oligoelementos como la del cobre también está asociada según algunos autores, debido a que interviene en la formación de las fibras de colágeno y elastina. Algunos estudios han demostrado la asociación entre ruptura prematura de membranas y bajos niveles de Cobre en sangre materna así como en muestras de cordón umbilical. (LOPEZ Osma, 2005)

También se ha asociado la deficiencia de ácido ascórbico con la ocurrencia de ruptura prematura de membranas. Mujeres con niveles de vitamina C bajos antes de la concepción, duplicaron el riesgo para parto pretérmino debido a ruptura prematura de membranas el mismo que disminuía con la ingesta de vitamina C en el segundo trimestre, concluyendo que la dieta y nutrición son factores variables y modificables para reducir la incidencia de ruptura prematura de membranas. (LOPEZ Osma, 2005)

La deficiencia de hierro y la anemia (que genera hipoxia) pudieran inducir a estrés materno y fetal, lo cual estimula la síntesis de hormona liberadora de corticotropina (CRH del inglés, corticotropin releasing hormone), que en niveles elevados constituye un factor de riesgo para presentar no solo ruptura prematura de membranas, sino también otras complicaciones como hipertensión inducida por el embarazo, eclampsia, restricción del crecimiento intrauterino e infección. Se sugiere además que una marcada disminución del hierro puede llevar a cambios degenerativos de los eritrocitos y por consiguiente a la unidad fetoplacentaria. (LOPEZ Osma, 2005) (MORGAN Fred, 2008)

#### 4. Vaginosis bacteriana:

Ha sido asociada consistentemente con un incremento en el riesgo de parto pretérmino, pero permanece en estudio si es la causa del parto pretérmino o si es solo un marcador temprano de colonización. (LOPEZ Osma, 2005)

En los años 90 se pensaba que el tratamiento brindaba algún beneficio para aquellas mujeres que tenían vaginosis frente al parto pretérmino, sin embargo en estudios actuales, los resultados no coinciden. Un experimento clínico controlado comparó el uso de metronidazol contra placebo en mujeres embarazadas con

vaginosis asintomática, en donde se concluyó que no hay diferencia estadística entre el uso de metronidazol y de placebo para desarrollar trabajo de parto pretérmino. De la misma manera, el análisis de un subgrupo de 210 mujeres clasificadas con alto riesgo para trabajo de parto pretérmino falló en demostrar algún beneficio de la terapia farmacológica (LOPEZ Osma, 2005)

## **COMPLICACIONES DE LA ROTURA PREMATURA DE MEMBRANA:**

Las membranas ovulares sirven como una barrera para el ascenso de las infecciones. Una vez que se rompen, la madre y el feto tienen riesgo de infección y de otras complicaciones. En embarazos pretérminos está asociada a un incremento de hasta 4 veces la mortalidad perinatal y hasta 3 veces la morbilidad con el síndrome de Distress Respiratorio (SDR) (CAUGHEY aron & ROBINSON Julian, 2008) que ocurre en el 10 a 40% de los nacimientos pretérminos en casos de rotura prematura de membranas.

Las principales complicaciones y consecuencias de la RPM están relacionadas con la edad gestacional en que ocurre, el período de latencia, infecciones concomitantes que afectan tanto a la madre como al feto. (Montse, 2014) Entre las complicaciones maternas y fetales, se destacan la amnionitis, endometritis, aumento del índice de cesárea, infecciones fetales y neonatales, hipoxia, deformidades fetales, hipoplasia y pulmonar, etc. (KOCH María, Junio 2008)

### **1. MATERNAS:**

- Infección intraamniótica: Puede ocurrir entre 13 y 60%. Es mayor a menor edad gestacional, además aumenta con el mayor número de exámenes vaginales.
- Desprendimiento prematuro de placenta: Puede presentarse entre 4- 12%
- Endometritis: Puede ocurrir entre 2 y 13% (Romina, 2012)

### **2. FETALES:**

- Prematurez: El gran riesgo fetal para los recién nacidos es la prematuridad con la probabilidad subsecuente de presentar síndrome de membrana

hialina, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, sepsis y muerte neonatal.

- . Síndrome de respuesta inflamatoria fetal. Aún no ha sido definida claramente, sin embargo se ha descrito tanto en nacidos de partos pretérmino así como en nacidos de partos asociados con ruptura prematura de membranas, sobre todo lejos del término. Este síndrome es un factor de riesgo para morbilidad y mortalidad a corto plazo, además del desarrollo de secuelas posteriores como displasia broncopulmonar y daños cerebrales.
- Compresión del cordón y prolapso del cordón umbilical. La compresión del cordón obviamente es más frecuente a menor cantidad de líquido amniótico.

### **SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN UNA PRUEBA DIAGNÓSTICA:**

(SACKETT DL, 1994) (FERNANDEZ Pita, 2003)

En Medicina, una Prueba Diagnóstica es cualquier dato que, percibido a través de alguno de nuestros sentidos, puede modificar las probabilidades de un diagnóstico. Dentro de estos términos una prueba diagnóstica no sólo es aquella que puede ser verificada en un laboratorio, sala de rayos X, o unidad de patología, después de un proceso tecnológico complejo, sino también, mediante lo observado, lo auscultado, lo palpado, lo percutido y demás elementos del ejercicio semiológico cotidiano. Al culminar el proceso de investigación se contará con cuatro posibles pares de resultados inherentes a las pruebas, dos aciertos y dos errores: En los pares de aciertos, la prueba resulta positiva y el individuo se encuentra realmente enfermo (verdadero positivo) o la prueba resulta negativa y el individuo realmente es sano (verdadero negativo). En los errores, la prueba resulta positiva y el individuo se encuentra realmente "sano" o libre de la condición bajo estudio (falso positivo) o la prueba resulta negativa y el individuo realmente está enfermo (falso negativo).

Mucho se ha escrito en torno a las pruebas diagnósticas y a su eficacia real como elementos contribuyentes a la correcta clasificación diagnóstica de un paciente en estudio y su uso para la detección y evaluación de varias enfermedades en la

práctica médica, ha crecido notablemente en años recientes, y tiende a incrementarse exponencialmente. La necesidad de herramientas cuantitativas que contribuyan a dirigir con racionalidad las indicaciones de las pruebas diagnósticas es indispensable. Se trata, en particular, de obtener índices o medidas de eficacia de cada medio diagnóstico que sirvan de pauta orientadora para su selección en el momento necesario.

Validez de una prueba diagnóstica: La validez de una prueba diagnóstica son medidas utilizadas para medir la validez de una prueba. La seguridad se determina por el valor predictivo de un resultado positivo y negativo, al igual que por la razón de verosimilitud positiva y negativa. Con que seguridad un test predecirá la presencia o ausencia de enfermedad? Ante un resultado positivo de un test ¿qué probabilidad existe de que este resultado indique presencia de la enfermedad?

La sensibilidad (S) indica la capacidad de la prueba para detectar a un sujeto enfermo, es decir, expresa cuan "sensible" es la prueba a la presencia de la enfermedad. Para cuantificar su expresión se utilizan términos probabilísticos: si la enfermedad está presente, ¿cuál es la probabilidad de que el resultado sea positivo? La respuesta es una expresión en términos de probabilidad de que la prueba identifique como enfermo a aquél que efectivamente lo está.

La especificidad (E) indica la capacidad que tiene la prueba de identificar como sanos (no enfermos) a los que efectivamente lo son. Se define entonces también como la probabilidad de que la prueba identifique como no enfermo a aquél que efectivamente no lo está.

**Valor predictivo positivo:** Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos.

**Valor predictivo negativo:** Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de

verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba.

**Razón de verosimilitudes:** También llamada “Likelihood Ratio” o razón de verosimilitud o índice de eficiencia pronóstica (IEP). Este indicador tiene como característica que es un índice fijo, debido a que se usa cuando la prueba diagnóstica no tiene resultados dicotómicos, sino un umbral o puntos de cortes, como por ejemplo el valor de la glicemia. El cálculo de la razón de verosimilitud, es otra manera o método de valorar la exactitud de una prueba en el terreno clínico. Ofrece la ventaja sobre los otros indicadores, de que es independiente de la prevalencia de la enfermedad en una población. La razón de verosimilitud indica que un resultado de una prueba diagnóstica, elevará o reducirá la probabilidad de tener la enfermedad, es decir es relativo a la probabilidad previa de la enfermedad (prevalencia); en otras palabras, es una razón y no una proporción, y significa: cuál es la probabilidad de tener o no la enfermedad. Cada prueba diagnóstica está caracterizada por dos razones de verosimilitud: la razón de verosimilitud positiva o cociente de probabilidad positiva y la razón de verosimilitud negativa o cociente de probabilidad negativa. (Cardiovasculares., 2012. )

**Razón de verosimilitud positiva. (RVP):** Se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado positivo en los pacientes enfermos entre la probabilidad de un resultado positivo entre los sanos. Es, en definitiva, el cociente entre la fracción de verdaderos positivos (sensibilidad) y la fracción de falsos positivos (1-especificidad). E indica la probabilidad de tener la enfermedad si el resultado es positivo.

**Razón de verosimilitudes negativa o cociente de probabilidades negativo:** se calcula dividiendo la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad entre la probabilidad de un resultado negativo en ausencia de la misma. Se calcula por lo tanto, como el cociente entre la fracción de falsos negativos (1-sensibilidad) y la fracción de verdaderos negativos (especificidad): La RVN indica la probabilidad de que un individuo enfermo, obtenga un resultado negativo, en relación con la que un individuo no enfermo o sano, obtenga un resultado negativo. En otras palabras, este indicador muestra, que es poco probable que en un paciente

enfermo la prueba resulte negativa, con respecto a un paciente sano, con el mismo resultado negativo.

Una razón de verosimilitud positiva (RVP) mayor de 1. Indica que existe una alta probabilidad que el individuo tenga la enfermedad, y mientras más elevado sea el valor de razón obtenida, mayor será la probabilidad de tener la enfermedad. Inversamente, una razón de verosimilitud negativa menor de 1 disminuirá la probabilidad de que el individuo tenga la enfermedad en estudio. (Cardiovasculares., 2012. )

**Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic):** Se utiliza en los casos en que los resultados obtenidos en una prueba diagnóstica sean variables continuas en escala tales como la presión arterial o el nivel de glicemia y no tienen un resultado positivo y otro negativo. La decisión debe ser, por lo tanto, establecida con un nivel umbral o “cutt-off” encima del cual el resultado de la prueba es considerado como positivo, y por debajo de éste es considerado negativo. Existen valores que están solapados entre los dos grupos, es decir los que están enfermos de los sanos o no enfermos. De esta manera, se demuestra la relación entre la sensibilidad y la especificidad, en función del punto de corte seleccionado, lo que plantea la necesidad de establecer puntos de corte óptimos en función de los valores continuos medidos, en este sentido, una herramienta que facilita el establecimiento de los puntos de corte, es la construcción de las curvas ROC. El uso de las curvas ROC minimiza la aparición de falsos positivos, lo cual está asociado con un elevado costo emocional y económico, ya que los pacientes podrían ameritar la repetición de las pruebas, sin que sea del todo necesaria, pues posiblemente pocos de ellos estén realmente enfermos. La implementación de las curvas ROC también disminuye el número de falsos negativos. Los falsos negativos constituyen un serio problema en el manejo clínico, sobre todo cuando se trata de enfermedades graves, ya que se pierde la oportunidad de darle al paciente un tratamiento eficaz en etapas iniciales. La curva ROC se representa en un plano cartesiano, graficando la sensibilidad versus 1 menos especificidad. El gráfico expresará mayor poder discriminatorio de la prueba, cuanto mayor sea el área bajo la curva, que por lo

general es considerado como mayor al 0,80. Herramientas para identificar el punto de corte más apropiado: las curvas ROC optimizan el punto de corte, es decir, cuanto más sensible y específica sea la prueba (puntos más hacia arriba y más hacia la izquierda en la gráfica), más se alejará de la diagonal, lo cual es considerado como el mejor punto de corte. Cuando se construyen las curvas ROC existen varios métodos que permiten la identificación del punto de corte ideal. Dos de ellos son el método de distancias mínimas y la determinación de los índices de Youden. En el primero, se trazan (Cardiovasculares., 2012.) líneas que unan los distintos puntos de corte con la coordenada (1,0), que se corresponde a una sensibilidad y especificidad del 100%, la línea que tenga la menor distancia es la que está conectada con el punto de corte ideal, que representa el mejor par (sensibilidad, 1-especificidad). (Cardiovasculares., 2012.)

Índice de Youden: Sugerido por William J. Youden en 1950 como manera de resumir el rendimiento de una prueba diagnóstica. Su valor puede ser de 1 a -1. Un valor de 1 indica que no hay falsos positivos. Un valor de -1 indica que no hay “falsos positivos” o “falsos negativos” o sea que la prueba es perfecta. El método de Youden requiere la determinación de un índice para cada punto de corte posible. El cual se calcula a través de la fórmula  $IY=(S+E) -1$ . El punto de corte con el mayor índice corresponde al ideal. (Cardiovasculares., 2012.) El índice está definido para todos los puntos de una curva ROC y el valor máximo puede ser utilizado como criterio para seleccionar el valor de corte óptimo de una prueba diagnóstica. (Cardiovasculares., 2012.)

## **HIPOTESIS**

La prueba de creatinina en flujo vaginal, es una prueba válida, segura y efectiva para el diagnóstico de rotura prematura de membranas. Independiente de las horas de rotura, edad materna, edad gestacional, modificaciones cervicales.

## DISEÑO METODOLÓGICO

**Tipo de estudio:** Según el nivel de conocimiento es de carácter descriptivo y explicativo. Según el diseño es analítico. Según el método utilizado es observación. Según orientación en el tiempo es prospectivo de casos y controles, transversal.

**Área de estudio:** Servicio de Obstetricia del hospital alemán Nicaragüense.

**Enfoque del estudio:** La presente investigación tiene un enfoque cuantitativo ya que se pretende evaluar la efectividad del test de creatinina obtenido del fluido vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas basados en una hipótesis que se planteó posterior a la revisión de bibliografía relacionada con el tema. Para la medición de las diferentes variables cuantitativas y cualitativas se utilizaron pruebas estadísticas, posteriormente se determinó el grado de validez y seguridad del test aplicado a embarazadas con y sin rotura de membranas. Así también se analizó el grado de asociación de la prueba con algunos factores obstétricos.

**Unidad de análisis:** Embarazadas con edad gestacional entre 28 semanas a 40 semanas que acudieron a la emergencia con historia o no de salida de líquido transvaginal en el período de Septiembre 2017 a Enero 2018.

### Universo y Muestra

Total de nacimientos acontecidos en el período de estudio constituido por 1500 nacimientos. La muestra fue conformada por 100 embarazadas entre 28 a 40 semanas de gestación dividida en dos grupos, el primero denominado grupo de casos conformado por 50 gestantes que presentaron salida evidente de líquido amniótico al momento del ingreso o durante su estancia hospitalaria y el segundo grupo a comparar o grupo control también conformado por 50 embarazadas que acudieron a la emergencia con membranas ovulares íntegras, sin historia de haber

presentado salida de líquido transvaginal y/o sin presentar salida evidente de líquido amniótico al momento de la toma de la muestra. Para el cálculo de la muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

- $Z_{1-\alpha} = 1,28$ . Es la probabilidad de cometer un error tipo 1 o rechazo de la hipótesis cuando esta es cierta, se trabajó con el 90%,  $\alpha = 0.10$ .
- $Z_{1-\beta} = 0,84$ . Es probabilidad de cometer el error tipo 2 o beta la potencia estadística del estudio que se trabajó con 80%.
- $p_1 =$  es el valor conocido de la sensibilidad y/o especificidad de la prueba patrón o gold standard del estudio que se trabajó con el 85%
- $P_2 =$  es el valor que se espera tenga la prueba basada en estudios similares se trabajó con un 95%.

**Tipo de muestreo:** La selección de la muestra de ambos grupos se realizó de forma aleatoria probabilística y se seleccionaron en base a los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

#### **Criterios de inclusión:**

Para el grupo de los casos:

- Embarazadas entre las 28 a 40 semanas de gestación con presencia de líquido amniótico evidente con la colocación de un espéculo vaginal al momento de su ingreso o durante su estancia hospitalaria prueba que se consideró como "Gold Standard" o prueba real para el estudio.

- Embarazadas entre las 28 a 40 semanas de gestación que al momento del examen obstétrico se observe salida de líquido amniótico a través de la vagina o con la maniobra de Vasalva o Tarnier.

Para el grupo control:

- Embarazadas con la misma edad gestacional que el grupo de los casos pero con membranas íntegras y sin historia de salida de líquido transvaginal.
- Embarazadas que al momento de la exploración obstétrica no se observe salida de líquido amniótico o con la maniobra de Vasalva o Tarnier.

Para ambos grupos:

- Embarazadas que acepten la realización de la prueba diagnóstica obteniendo la muestra través de un lavado vaginal con 10 ml solución salina normal.

#### **Criterios de exclusión:**

- .Embarazadas con edad gestacional menor de 28 semanas y mayor o igual de 41 semanas confirmada por ultrasonido.
- Mujeres con embarazo gemelar o patologías médicas crónicas descompensadas como hipertensión, diabetes, nefropatías y obesidad.
- Embarazadas con presencia de sangrado o meconio al momento del estudio.

#### **Técnica de recolección de los datos.**

- Se diseñó un instrumento de recolección de la información donde se plasmaron las variables del estudio. La variable dependiente es la condición de las membranas ya sea rotas o íntegras.

- Las variables independientes: las pruebas diagnósticas realizadas, edad, paridad, otros factores demográficos, edad gestacional, fases del trabajo de parto, AFU, índice de Bishop.
- Para el cumplimiento de las actividades relacionadas con la investigación, se solicitó la autorización de la dirección del hospital y al personal responsable de las áreas donde se va a recoger la información explicando los objetivos del estudio.
- Previo a la recolección y al procesamiento de la información se realizó una prueba piloto con la finalidad de valorar el proceso de toma y procesamiento de la muestra, el llenado de la ficha de recolección de datos y si los resultados o valores de creatinina coincidieron con los reportados en la bibliografía consultada. Dado que estos coincidieron con lo esperado se procedió a recolectar información.

#### **Forma de realización de la toma de la muestra y prueba diagnóstica o test de creatinina:**

La literatura consultada considera como prueba real o “Gold Estándar”, la observación evidente de líquido amniótico al momento de la exploración obstétrica y/o al colocar un espéculo vaginal. Primeramente a cada paciente del estudio seleccionadas por los criterios de inclusión (casos y controles), antes de la toma de muestra para la prueba de creatinina (prueba a estudiar), se les realizó una exploración obstétrica para confirmar la presencia o ausencia de líquido amniótico con la observación directa de salida o descarga del líquido con la maniobra de Tarnier y Vasalva o con la colocación de un especulo vaginal. Posteriormente se procedió a realizar un lavado vaginal con irrigación de 10 ml de solución salina normal en el fondo de saco vaginal con una jeringa estéril sin aguja para ser inmediatamente aspirado el contenido con la misma jeringa.

El lavado o fluido obtenido de la vagina se colocó en un tubo de ensayo estéril, tapado e inmediatamente es llevada la muestra al laboratorio del hospital y

colocada en un máquina para ser centrifugado a 3500 revoluciones por minuto durante 3 minutos. El sobrenadante se colocó en un tubo de Eppendorf de 2 ml y se colocó en el equipo LED Thecnology BA 400 posteriormente se valida el resultado. La concentración de creatinina mínima detectable por el equipo es de 0,05 mg/dl.

- A cada embarazada participante se le llenó una ficha de recolección la ficha de recolección de la información, diseñada previamente y se le anexó el valor de creatinina obtenida del lavado o fluido vaginal y la sérica.
- A todas las participantes del estudio se les leyó el consentimiento informado diseñado para tal fin, donde se les explica la finalidad del estudio, confidencialidad y libertad de acceder a la toma de la muestra.
- Una vez recolectada la información tanto de la ficha de datos como pruebas diagnósticas se ingresó la información al programa SPSS versión 22 para ser procesadas y analizadas.

### **Análisis estadístico**

- La selección de dos grupos de embarazadas una con ruptura prematura de membranas (casos) y la otra con membranas íntegras (controles) utilizando la prueba real o de referencia y la prueba a estudiar, sirvió para aplicar la tabla de contingencia o 2x2 de la siguiente forma:(KARIMAN Nourossadat, 2013)

	Prueba de referencia o gold standard		
Resultados de la prueba	Membranas rotas	Membranas íntegras	Total
Positiva	Verdaderos positivos (VP)	Falsos positivos (FP)	N1 (VP + FP)
Negativa	Falsos negativos (FN)	Verdaderos negativos (VN)	N0 (VN + FN)

Total	(VP+FN) total con RPM	(FP+ VN) total sin RPM	Total de la muestra
-------	--------------------------	---------------------------	---------------------

Donde:

VP = número de embarazadas con RPM diagnosticadas como "positivas" por la prueba en estudio.

FP = número de embarazadas sin RPM diagnosticadas como "positivas" por la prueba. FN = número de embarazadas con RPM diagnosticadas como "negativas" por la prueba.

VN = número de embarazadas sin RPM diagnosticadas como "negativas" por la prueba.

- Para determinar el grado de asociación de los valores encontrados en las pruebas con las diferentes variables se trabajó con intervalos de confianza al 95% y pruebas de chi cuadrado.
- Para valorar la seguridad de la prueba diagnóstica se determinó la Sensibilidad y Especificidad seleccionando diferentes puntos de corte o "cut off" de los valores de creatinina arrojados por el equipo de laboratorio utilizando la curva COR.
- A cada punto de corte seleccionado se le calculó la Sensibilidad, Especificidad e Índice de Youden, y se les determinó el OR y el intervalo de confianza, eligiendo el umbral óptimo para el estudio.
- Para estimar la validez o efectividad de la prueba diagnóstica se calculó el valor predictivo positivo y negativo así también la Razón de Verosimilitud positiva (RV+) y la razón de Verosimilitud negativa (RV-). Para los cálculos de estos indicadores se utilizaron las siguientes fórmulas:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Total de enfermos}} = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Total de no enfermos}} = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

$$VPN = \frac{VN}{FN + VN}$$

$$IJ = S + E - 1 = S(1 - E)$$

$$RV+ = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$$

$$RV- = \frac{P(T+ | Enf)}{P(T+ | No Enf)}$$

$$RV- = \frac{P(T- | Enf)}{P(T- | No Enf)}$$

- ✓ Se consideró que la prueba es segura para el diagnóstico de RPM si se alcanza observa una sensibilidad de 95% y especificidad mayor del 85%.
- ✓ Se considera que la prueba es válida si se alcanza una razón de verosimilitud positiva (RV +) mayor de 5 y una razón de verosimilitud negativa (RV-) cercana a 0
- ✓ Se considera que el test es eficaz o bueno para diagnosticar RPM, si el índice de Youdan es igual o cercano a 1.

### **Sesgos:**

- Para reducir el sesgo de selección todas las participantes se agruparon con el mismo rango de edad y gestas.
- Para reducir el sesgo de verificación a todas las embarazadas del estudio (casos y controles) se les realizó la prueba “Gold Stándard” o de referencia y la prueba de creatinina o prueba a investigar.

- . Para reducir el sesgo de medición, la prueba de creatinina se realizó por la misma persona y procesada en el mismo equipo de laboratorio.

**Consideraciones éticas:**

En el presente estudio se consideraron los siguientes principios éticos:

- El respeto a las personas: (principio de autonomía). A cada paciente se le leyó un consentimiento informado, además se le explicó la finalidad del estudio y la forma en que se iba a tomar la muestra.
- La búsqueda del bien: (principios de beneficencia). La investigación arrojará información que será de ayuda para mejorar la salud materna y perinatal.

## **Plan de análisis:**

1. Edad y número de gestas
2. Edad gestacional
3. Fase del trabajo de parto
4. Valores de creatinina y rangos de creatinina
5. Tiempo en horas de rotura de membranas
6. Relación entre las horas de rotura y valores de creatinina
7. Relación entre los valores de creatinina y edad gestacional
8. Relación entre Los valores de creatinina y modificaciones cervicales.
9. Relación entre los valores de creatinina en presencia de infección vaginal
10. Relación entre los valores de creatinina del fluido vaginal y la sérica materna
11. Punto de corte de los valores de creatinina
12. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa e índice de Youden de la prueba de creatinina.

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

### OBJETIVO 1: Características epidemiológicas y obstétricas

VARIABLE	DEFINICION	ESCALA	INDICADORES
Edad	Años de vida cumplidos al momento del estudio	Valores numéricos	Porcentaje de mujeres según edad, edad promedio, edad mínima y máxima.
Prevalencia de rotura prematura de membranas	Total de casos con RPM en un año entre la población por 100	Porcentaje	Porcentaje de mujeres con RPM entre el total de nacimientos por 100
Gestas	Número de embarazos referidos por la paciente al momento del estudio	Ninguno Uno, Dos Tres Cuatro a más	Porcentaje de gestantes según número de embarazos previos
Edad gestacional	Tiempo de embarazo en semanas calculado por FUR y/o USG al momento del ingreso	28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, semanas	Porcentaje de gestantes según edad gestacional al momento del ingreso
Etapas del trabajo de parto	Etapa del trabajo de parto en que encuentra la embarazada al momento del estudio en base al borramiento y la dilatación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin trabajo de parto: B: 0%, D: 0 a 1 cm</li> <li>• Fase latente: B: 50% o menos</li> <li>D: 2 a 3 cm</li> </ul>	Porcentaje de mujeres según la etapa del trabajo de parto

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fase activa: B: 60 a 80% D: 4 a 5 cm</li> </ul>	
Diagnóstico de infección vaginal durante el embarazo o al ingreso	Antecedentes o presencia de flujo vaginal u otro síntoma asociado durante su embarazo o al momento del ingreso	Si  No	Porcentaje de gestantes con diagnóstico de infección vaginal al ingreso
Creatinina sérica	Valores de creatinina reportados en la sangre de la embarazada	Numérico en mg/dl	Porcentaje de gestantes según los valores de creatinina sérica.

**OBJETIVO 2: Analizar los valores de creatinina según horas de membranas rotas y edad gestacional.**

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Valores de creatinina en el lavado vaginal	Muestra de líquido obtenido del lavado vaginal con 10 ml de SSN para lectura de creatinina en mg/dl utilizado como marcador bioquímico presente en el líquido amniótico	Cero  0,10 mg/dl  0,20 mg/dl  0,30 mg/dl  0,40  0,50  0,60  0,70 o más	Porcentaje de gestantes según valores de creatinina reportados por laboratorio

Horas de membranas rotas	Tiempo en horas transcurrido desde el momento de la rotura al momento de la toma de la muestra de la muestra vaginal	Ninguna hora 1, 2, 3, 4, 5, 6, etc.. horas	Porcentaje de gestantes según horas de membranas rotas
Asociación entre los valores de creatinina y edad	Grado de asociación entre los valores de creatinina y edad de las participantes del estudio	Si No	Grado de asociación entre los valores de creatinina reportado en el fluido vaginal y la edad.
Asociación entre valores de creatinina y tiempo de membranas rotas	Si los valores de creatinina en el fluido vaginal se modifican con las horas de membranas rotas	Si No	Porcentaje de gestantes según el grado de asociación entre valores de creatinina y horas de membranas rotas
Asociación de los valores de creatinina y edad gestacional	Si los valores de creatinina se modifican según la edad gestacional de la embarazada	Si No	Porcentaje de gestantes según el grado de asociación entre los valores de creatinina y edad gestacional
Asociación entre valores de creatinina e infección vaginal	Si se encontró asociación entre los valores de creatinina reportados en el flujo vaginal y el diagnóstico de infección vaginal	Si No	Porcentaje de gestantes con asociación entre valores de creatinina e infección vaginal
Asociación entre valores de creatinina en el	Si se encontró asociación entre creatinina reportada	Si No	Porcentaje de gestantes con asociación

fluido vaginal y creatinina sérica	en el fluido vaginal y la sérica materna		
------------------------------------	--	--	--

**OBJETIVO 3: Determinar el punto de corte de los valores de creatinina.**

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Punto de corte	Es el punto más óptimo de los valores de creatinina reportados del fluido vaginal para determinar la positividad y negatividad de la prueba	Valores de creatinina arrojados en la gráfica de ROC.	Valores de creatinina seleccionados.
Índice de Youden	Método de medición que refleja la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y falsos positivos de una prueba diagnóstica	Valores de 0 a 1	Valor del índice de Youden de la prueba diagnóstica

**OBJETIVO 4: Determinar la seguridad y validez de la prueba**

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Sensibilidad	Probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo o detectar la enfermedad	Alta: > 90% Media: 80% a 90% Baja: <80%	Valor obtenido con la fórmula: $\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$

Especificidad	Probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano	Alta: >85% Media: 80% a 85% Baja: <80%	Valor obtenido con la fórmula $\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN - FP}$
Valor predictivo positivo	Probabilidad de padecer la enfermedad si el test es positivo	Alta: >85% Baja: <85%	Valor obtenido con la fórmula: $VPP = \frac{VP}{VP + FP}$
Valor predictivo negativo	Probabilidad que tiene la persona de estar sano cuando el test es negativo	Alta: >85% Baja: <85%	Valor obtenido de $VPN = \frac{VN}{FN + VN}$
Razón de verosimilitud positiva	Es la probabilidad de tener la enfermedad si el diagnóstico es positivo.	Alta: >5 Media: 3 a 5 Bajo: <3	Valor obtenido con la fórmula: Sensibilidad/1-especificidad
Razón de similitud negativa	Es la probabilidad de un resultado negativo en presencia de enfermedad	Alta: Cerca de 1 Baja: Distante de 1	Valor obtenido con la fórmula: 1 -Sensibilidad/especificidad
Tasa de falsos negativos	Porcentaje de enfermos diagnosticados como sanos	Alta: >1 Baja: <=1	Valor obtenido con la fórmula: FN / FP + FN

Tasa de falsos positivos	Porcentaje de sanos diagnosticados como enfermos	Alta: > 15% Media: 15% a 20% Baja: < 20%	Valor obtenido con la siguiente fórmula: $FP / FP + VN$
--------------------------	--	--	--

## RESULTADOS

Se analizó un total de 100 embarazadas las cuales 50 presentaban rotura de membranas (grupo de casos) y 50 presentaban membranas íntegras (grupo control) al momento de recoger la muestra del lavado o fluido vaginal.

La prevalencia de la rotura prematura de membranas en el hospital fue de 8%, la edad promedio del total de embarazadas fue 24 años, con una edad mínima de 15 años y una edad máxima de 42. El rango de edad de ambos grupos presentaron la misma frecuencia tanto en el grupo con membranas rotas como en las que tenían membranas íntegras. Cerca de la tercera parte de ambos grupos eran adolescentes entre 15 a 19 años de edad (30%), el grupo con mayor frecuencia fueron mujeres entre 20 a 25 años, el 24% se encontraban entre 26 a 34 años y el 8% 35 a más años.

En relación a las características obstétricas de las participantes, el 46% de las mujeres eran primigestas, el 45% habían tenido uno o dos embarazos y solamente el 9% había tenido de 3 a 6 embarazos. Al momento del estudio, el 22% tenían menos de 37 semanas, el 34% se encontraban entre las 37 y 38 semanas y el 44% entre 39 a 40 semanas de embarazo. En el grupo con membranas rotas el 20% cursaban embarazo entre las 28 a 36 semanas, el 36% entre las 37 a 38 semanas y el 44% entre las 39 a 40 semanas. Las embarazadas con membranas íntegras presentaron porcentajes relativamente similares ya que el al igual que las del grupo de los casos el 44% cursaban con embarazos entre las 39 a 40 semanas, el 32% entre las 37 y 38 semanas, y el 24% tenían menos de 37 semanas de gestación.

En relación a la etapa de trabajo de parto que presentaban las pacientes al momento de participar en el estudio, el 47% no tenían trabajo de parto, el 40% se encontraban en la fase latente y el 13% iniciando la fase activa con una dilatación cervical de 4 a 5 cm. El 50% de las gestantes con membranas rotas se encontraban en la fase latente, el 18% en fase activa y el 32% sin trabajo de parto. El 68% de

embarazadas con membranas íntegras se encontraban sin trabajo de parto, el 24% en fase latente y el 8% en fase activa.

La tercera parte de las participantes (32%) presentaban datos de infección vaginal al momento de realizar la inspección con espéculo y realizar las dos pruebas diagnósticas, el 62% de ellas cursaban con membranas rotas y el 38% restante membranas íntegras.

Los valores de creatinina obtenidos del lavado vaginal en el total de las pacientes se encontraron en rangos de 0,0 a 2,12 mg/dl. El 25% de los valores arrojados se encontraron en el rango de 0 a 0.10 mg/dl, el 22% 0.11 a 0.30 mg/dl, el 10% entre 0.31 a 0.50 mg/dl, el 17% en rangos de 0.51 a 1 mg/dl, el 15% en rangos de 1.01 a 1.50 mg y el 11% con rangos de 1,51 a 2.12 mg/dl. Estos valores dieron una media de 1,08 mg/dl y 0,14 mg/dl en embarazadas con membranas rotas e íntegras respectivamente. La Mediana fue de 1,11 mg/dl en mujeres con membranas rotas y 0,06 mg/dl en mujeres con membranas íntegras. El valor mínimo fue 0,26 mg/dl en pacientes con membranas rotas y valores de cero en pacientes con membranas íntegras, el valor máximo de creatinina fue 2,12 mg/dl en embarazadas con membranas rotas y 0,32 mg/dl en embarazadas con membranas íntegras.

Al distribuir estos valores de creatinina según grupo de estudio (casos y controles), el 50% de mujeres con membranas íntegras presentaron valores de 0 a 0.10 mg/dl, el 40% valores de 0.11 mg/dl a 0.30 mg/dl y el 10% presentaron valores de 0.31 a 0.50 mg/dl. El 52% pacientes con membranas rotas presentaron rangos entre 1 a 2.12 mg/dl, el 34% osciló en rangos de 0,51 a 1 mg/dl, el 10% rangos de 0,31 a 0,50 mg/dl, solo 2 pacientes (4%) presentaron valores menores de 0,30 mg/dl.

El tiempo promedio de membranas rotas transcurridas antes de la toma de la muestra vaginal de creatinina fue de 6 horas, el tiempo menor de rotura con que cursaron las pacientes antes del lavado vaginal fue 2 horas y el tiempo mayor de 38 horas. El 56% de las embarazadas que cursaban con 2 a 8 horas de membranas

rotas y el 43% de las que cursaban con más de 8 horas reportaron valores de creatinina a nivel vaginal mayores a 1 mg/dl. El 44% restantes de las que cursaban con 2 a 8 horas y el 57% de las que tenían más tiempo de membranas rotas reportaron rangos entre 0,20 a 1 mg/dl.

Al relacionar la edad y los valores de creatinina en mujeres con membranas rotas, el 53.5% de adolescentes presentaron rangos de creatinina mayores de 1 mg/dl, el 26,5% rangos entre 0,51 a 1 mg/dl, el 20% presentaron valores menores de 0.50 mg/dl. Las embarazadas entre 20 a 39 años presentaron valores mayores de 1 mg/dl en el 48%, 0.51 a 1 mg/dl en el 40% y menores de 0,50 mg/dl en el 12%, las mujeres de 30 a 42 años los valores de creatinina fueron mayores de 1 mg/dl en la mayoría de ellas, el 30% valores de 0.51 a 1 mg/dl y solo el 10% rangos menores de 0.50 mg/dl.

El 38% de mujeres con membranas rotas y embarazos menores de 37 semanas arrojaron en la muestra de creatinina vaginal rangos entre 0.20 a 0.50 mg/dl, en el 50% los valores oscilaron entre 0.51 mg/dl a 1.50 mg/dl, solo el 12% de este grupo presentaron rangos mayores. Las que presentaron embarazos entre 37 a 38 semanas en el grupo de los casos los valores de creatinina en el 24% fueron menores de 0,50 mg/dl, el 59% valores entre 0,51 a 1 mg/dl y el 17% rangos de 1.51 a más. Las embarazadas de 39 a 40 semanas con membranas rotas presentaron rangos mayores de 0.51mg/dl. En el 72% de embarazadas con membranas rotas se observaron valores de 0,51 a 1,50 mg/dl y en el 28% rangos de 1,50 mg/dl a 2.12 mg/dl.

En relación a los valores de creatinina vaginal arrojados por laboratorio en las embarazadas con membranas rotas en presencia o no de modificaciones cervicales, el 44% de las embarazadas con modificaciones cervicales (fase latente y activa del trabajo de parto) presentaron valores de creatinina de 0.20 a 1 mg/dl y el 56% restante valores mayores a 1 mg/dl, estos valores se invirtieron en estas pacientes pero sin modificaciones cervicales (sin trabajo de parto) ya que el 56% presentaron valores menores de 1 mg/dl y en el 44% los valores fueron mayores a 1mg/dl.

El 32% de las embarazadas participantes presentaron datos de infección vaginal como la presencia de flujo al momento de tomar la muestra. De este grupo con infección vaginal el 62% cursaban con membranas rotas y 38% restantes tenían las membranas íntegras. Los valores de creatinina de las pacientes con infección vaginal se mantuvieron en rangos mayores de 0.30 mg/dl en el grupo de los casos (membranas rotas) y en cifras menores a ese rango en el grupo control (membranas íntegras).

Del total de pacientes con membranas rotas y datos de infección vaginal, el 40% de pacientes con membranas rotas presentaron rangos distribuidos de forma similar entre los valores de 0.31 a 0.50 mg/dl y el 60% de estas pacientes presentaron valores mayores a 1 mg/dl.

En relación a los valores de creatinina sérica de las paciente con membranas rotas se encontró que el 49 % tenían valores entre 0.15 -0.35 mg/dl, en menor porcentaje con 23% entre 0.35 -0.5 mg/dl.

El punto de corte óptimo de los valores de creatinina para discriminar a una paciente positiva de rotura de membranas de la paciente negativa a ese evento fue de 0,30 mg/dl. Con este punto de corte o umbral el test de creatinina logró una Sensibilidad de 96% y una Especificidad de 88%, con un valor predictivo positivo de 88% y un valor predictivo negativo de 95%; la razón de verosimilitud positiva fue 8% y la razón de verosimilitud negativa de 0.2%, la tasa de falsos positivos calculada fue 12% y la de falsos negativos fue 0,4%, el índice de Youden fue 0,8%.

## ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En el hospital Alemán Nicaragüense en el servicio de obstetricia se realizó un estudio para determinar la efectividad de los valores de creatinina obtenida a través de un lavado vaginal con solución salina para diagnóstico de rotura prematura de membranas. En el estudio participaron 100 embarazadas distribuidas en un grupo de casos conformado por 50 embarazadas con diagnóstico de rotura prematura o precoz de membranas y un grupo control o grupo a comparar constituida por 50 embarazadas con membranas ovulares íntegras. Dado que la finalidad de estudio era valorar la efectividad del test de creatinina (considerado un marcador de líquido amniótico) para el diagnóstico de rotura prematura de membranas (RPM), se utilizó como prueba “gold standard” o prueba a comparar la “visualización con espejo de líquido amniótico en los fondos de saco vaginales o la salida evidente de líquido amniótico al momento de la inspección, prueba que se realizó a todas las participantes y seleccionada en investigaciones realizadas en otros países basados en evidencia científica. (BERROCAL Jorge, 2015) (CHEN Yi Ni, 2003) (GARCÍA Urnadeta, 2015) (KARIMAN Nourossadat, 2013)

En el hospital alemán nicaragüense se encontró una prevalencia de rotura prematura de membranas del 8%, la edad de las participantes fue una característica demográfica importante para la veracidad del estudio, donde los diferentes rangos de edad fueron similares tanto en el grupo de embarazadas con membranas rotas (casos) como con membranas íntegras (controles), lo que reduce el sesgo por edad. El mayor rango de edad que presentaron las participantes fue el de 20 a 25 años (38%), siguiéndole el grupo de las adolescentes en un 30%. Las mujeres jóvenes y adolescentes forman el grupo etario con mayor frecuencia de embarazos en la población diana lo que refleja una muestra representativa de esta población. En relación al número de gestas la distribución fue relativamente similar predominando las primigestas en ambos grupos, abarcando el 46% del total de las participantes, esto quiere decir que en el estudio cerca de la mitad de las mujeres cursaban con su primer embarazo y la otra mitad habían tenido uno a más más embarazo obteniendo también una muestra representativa de la población estudiada.

En relación a las características obstétricas al momento del estudio, la mayoría de las participantes cursaban con embarazos de 37 a 40 semanas (78%), el 22% restante eran pretérminos, la distribución según la edad gestacional fue relativamente similar en los casos y controles y su frecuencia guardó relación con la aparición del evento obstétrico estudiado en la población. Según la literatura revisada el 25% de los casos de rotura de membrana se presenta en embarazos pretérminos. (GARCÍA Urnadeta, 2015) Si bien es cierto el rango gestacional de 28 a 32 semanas es el que se presentó con menor prevalencia en los casos de rotura prematura de membranas (7%), es el grupo con el mayor riesgo de morbilidad perinatal y por tanto el período gestacional donde las pruebas diagnósticas alcanzan su mayor importancia en relación a la sensibilidad y especificidad debido a que tanto los resultados “falsos negativos” y “falsos positivos” conllevan a resultados adversos maternos y perinatales tales como sepsis materna y/o neonatal cuando se utilizan pruebas diagnósticas con baja sensibilidad o nacimientos prematuros la mayoría por cesáreas o inducciones del parto cuando las pruebas tienen baja especificidad. (GARCÍA Urnadeta, 2015) (CHEN Yi Ni, 2003) (KARIMAN Nourossadat, 2013)

La selección de las participantes se efectuó en las diferentes etapas del parto principalmente en el período donde aún no se han iniciado las modificaciones cervicales o solo llegaban a un cm de dilatación y un borramiento de cero a <50%, etapa que se denominó sin trabajo de parto, la fase latente se consideró en el estudio cuando la embarazada presentaba al momento de tomar la muestra un borramiento del 50 a 70% y dilatación de 2 a 3 cm. La fase activa temprana se consideró cuando las pacientes cursaban con modificaciones cervicales de 4 a 5 cm y borramiento de 70 a 80%. El 50% de las embarazadas con membranas rotas se encontraban en la fase latente y la tercera parte cursaban sin trabajo de parto ya que su misma condición obstétrica conlleva a que inicie modificaciones cervicales ya sea de forma espontánea o inducida. (LUGONES Botellis, 2010) A diferencia de las que cursaban con membranas íntegras, la mayoría de ellas (68%) se encontraban sin trabajo de parto. La minoría de las participantes cursaba en inicio de su fase activa de trabajo de parto. Se seleccionaron embarazadas en las diferentes fases del trabajo de parto y de esta manera valorar los rangos de

creatinina en las diferentes etapas. Otros test complementarios utilizados para el diagnóstico de RPM, como el test de cristalización de helechos y el test de Nitrazina tiende a variar sus resultados en dependencia si la prueba se tomó en trabajo de parto o sin trabajo de parto. En un estudio realizado para evaluar la sensibilidad y especificidad del test de cristalización se observó una sensibilidad y especificidad de 50 a 70% en mujeres sin trabajo de parto e incrementándose a 98% y 78% respectivamente cuando la gestante se encuentra en trabajo de parto. Sucediendo lo mismo con el test de Nitracina. (KOCH María, Junio 2008).

En la mayoría de los estudios revisados relacionados con el tema, no incluían a embarazadas con infección vaginal dado la presencia de flujo vaginal en estas pacientes que puede modificar la sensibilidad y especificidad de la prueba de creatinina, en este estudio se seleccionaron pacientes con esta característica por tanto la tercera parte del total las pacientes presentaron flujo vaginal al momento de realizar ambas pruebas. De este grupo el 62% se encontraban en los casos (membranas rotas) y el 38% restante se encontraban en el grupo control. Esto con la finalidad de valorar si la presencia de flujo vaginal altera los valores de creatinina en ambos grupos de pacientes. Pruebas como el test de Nitrazina, pierden la sensibilidad y especificidad por la presencia de flujo, sangre o meconio a nivel vaginal o cuando han transcurrido 1 o más horas de rotura de membranas. (CHEN Yi Ni, 2003) (FERNANDEZ Pita, 2003) (James)

Al analizar los valores de creatinina arrojados en los reportes de la prueba, en la mayoría de reportes en el grupo de embarazadas con membranas rotas (52%), oscilaron en rangos mayores de 1 mg/dl (1 mg/dl a 2.12 mg/dl), la tercera parte de presentaron rangos de 0,51 mg/dl a 1 mg/dl y solo el 14% oscilaron en rangos de 0,20 a 0,50 mg/dl. Encontrando una diferencia estadísticamente significativa en relación a los valores reportados por la prueba en embarazadas con membranas íntegras, la mitad de los reportes de creatinina en este grupo oscilaron en rangos de cero a 0,10 mg/dl, la mayoría con valores negativos (46%), el 40% de este grupo presentaron reportes en rangos de 0,11 mg/dl a 0,30 mg/dl, el 10% al igual que en los casos se encontraron en rangos de 0,31 mg/dl a 0,50 mg/dl.

Hallazgos que coinciden con los reportados en la bibliografía consultada donde las pacientes con rotura de membranas la prueba de creatinina arrojaba valores altos con una media de 0.50 a 1.50 mg/dl,) y las que no presentaban dicho evento obstétricos los valores reportados por la prueba eran negativos o bajos. (GHASEMI Marzueh, 2016 jun.), (CARDOZA Genyfer), (Ecna & LUCENA Carlos, 2006), (CAUGHEY aron & ROBINSON Julian, 2008).

Al analizar el tiempo de membranas rotas que cursaban las mujeres con dicho evento antes de la toma de la muestra, el rango fue de 2 horas a 38 horas, con un promedio de 6 horas. Pruebas diagnósticas como el test de cristalización o el test de nitrazina tienden a ser imprecisas cuando han transcurrido una o más horas después de haberse dado la rotura de las membranas ovulares. (GARCÍA Urnadeta, 2015), (CARDOZA Genyfer) Al analizar si existe relación entre el tiempo de membranas rotas y los valores de creatinina del líquido amniótico obtenidos en el lavado vaginal se observó que las pacientes que tenían menor tiempo de rotura de membranas, presentaron en mayor porcentaje (56%) valores de creatinina superiores a 1 mg/dl. El grupo de mujeres que tenían más tiempo de membranas rotas presentaron en mayor porcentaje valores de creatinina menores de 1 mg/dl. Lo que se puede decir que a menos tiempo de rotura de las membranas hay mayor probabilidad de presentar valores de creatinina más altos y por tanto mayor probabilidad de diagnosticar la rotura de membranas. Aunque no se alcanzó significancia estadística. RR: 0,88; IC: 0,93 a 1,39;  $p > 0.05$ . Pruebas como el test de Nitrazina y de cristalización se vuelven dudosas cuando transcurren más de una hora de rotura. (Angélica) (KARIMAN Nourossadat, 2013)

Al analizar la asociación entre la edad y los valores de creatinina arrojados por la prueba en embarazadas con membranas rotas, no se encontró asociación entre ambas variables esto indica que la edad materna no influye o es independiente de los valores de creatinina obtenidos a nivel vaginal los casos de rotura de membranas. En el estudio mujeres en los diferentes rangos de edad presentaron valores de creatinina que se distribuyeron en los diferentes valores o rangos

analizados. En los estudios revisados tampoco encontraron relación. (GARCÍA Urnadeta, 2015) (CARDOZA Genyfer)

Analizando el grado de asociación entre la edad gestacional y los valores de creatinina vaginal arrojados por laboratorio en pacientes con membranas rotas, se observó que existe una fuerte asociación. (RR: 2.17; IC95%: 22-61;  $p < 0.05$ ). Hallazgos similares se encontraron en las revisiones consultadas considerándolo como un marcador confiable de la edad gestacional ya que los valores se incrementan a medida que aumenta la edad gestacional, estudios respecto al tema reportan que entre las 37 a 38 semanas los valores de creatinina alcanzan cifras mayores de 1 mg/dl. (GHASEMI Marzueh, 2016 jun.) (Montse, 2014)

El borramiento y dilatación en pacientes con membranas rotas fue un factor obstétrico que modificó los valores de creatinina en el fluido vaginal, pero no se encontró significancia estadística. (RR: 1,27; IC: 0,85 a 1,72;  $p < 0,05$ ) Esto puede relacionarse por la presencia de pequeñas cantidades de sangre durante el proceso de borramiento y dilatación lo que puede modificar en algún grado los valores de creatinina y reportados en el fluido vaginal. (GHASEMI Marzueh, 2016 jun.) (KARIMAN Nourossadat, 2013). Si bien es cierto que las modificaciones cervicales modifican los valores de creatinina en pacientes con membranas rotas, en las pacientes con membranas íntegras estos valores no alcanzaron valores menores de 1.32 mg/dl.

Al analizar la relación entre la presencia de flujo vaginal y valores de creatinina, existe asociación entre ambas variables aunque no significativa, ya que tanto las pacientes con membranas rotas como con membranas íntegras, cuando presentaban flujo vaginal, también presentaban valores de creatinina más altos. Se obtuvo para los controles (OR de 1.45; IC 95% 0.74;  $p < 0.05$ ), y para los casos (OR de 1.45;  $p > 0.05$ , IC 95% de 0.70 a 2.86). Esto indica que este test debe de considerar estos valores que pueden sufrir cierta alteración en mujeres con datos de infección vaginal. En los estudios revisados no incluían a mujeres con presencia de flujo vaginal o sangrado. (CARDOZA Genyfer) (KARIMAN Nourossadat, 2013), (KARIMAN Nourossadat, 2013)

En el estudio se analizó si existía algún grado de asociación entre los valores de creatinina sérica de la madre y los valores en el fluido vaginal, observando que ambos valores son independientes. Estudios similares realizados no encontraron asociación alguna. (GARCÍA Urnadeta, 2015), (GHASEMI Marzueh, 2016 jun.) Esto es beneficioso cuando embarazadas con patologías médicas u obstétricas como la HTC, diabetes, preeclampsia que suelen presentar valores de creatinina sérica más alto acuden a la emergencia con rotura prematura de membranas.

Determinar el punto de corte de los valores en una prueba diagnóstica es el objetivo más importante en este tipo de estudios, en este caso fue encontrar el punto de corte más óptimo o valor umbral de creatinina en base a los reportados en el lavado o fluido vaginal, que permita un diagnóstico efectivo en los casos de rotura prematura de membranas y de esta manera tomar la conducta más apropiada tomando en cuenta la edad gestacional en que se encuentra la embarazada la que va a depender de los protocolos que rigen esta patología obstétrica. (KOCH María, Junio 2008), (Romina, 2012). A medida que los valores de creatinina arrojados por la prueba en mujeres con membranas rotas, alcanzan sus valores más bajos, en este caso rangos entre 0 - 0,30 mg/dl, un pequeño pero significativo porcentaje de pacientes con membranas íntegras alcanzan sus valores más altos (Rango de 0.31 a 0.50 mg/dl). En este rango de valores es donde se presentan los falsos negativos y falsos positivos de una prueba diagnóstica y donde se van a seleccionar los puntos de corte para elegir el “valor umbral” (Cardiovasculares., 2012. ) (FERNANDEZ Pita, 2003).

Cada valor de creatinina fue graficado para asignarle un punto en la gráfica ROC ( Receiver Operating Characteristic), y de esta manera poder elegir el punto de corte más óptimo basados en su sensibilidad y especificidad e índice de Youden, OR e intervalo de confianza. Posterior a calcular cada uno de esos indicadores a cada uno de los puntos de cortes de los valores de creatinina seleccionados se eligió como punto más óptimo el valor de 0.30 mg/dl. (RR: 8; IC95%: 3,77 a 16,98) Valores mayores o iguales a 0.30 mg/dl indican casos positivos de rotura de membranas lo que le da a esta prueba una sensibilidad de 96% y una especificidad

del 88%. En los estudios revisados se encontraron diferentes puntos de cortes en relación a los valores de creatinina reportados en esas investigaciones. Estos valores oscilaban desde valores muy bajos como 0.10 hasta valores más altos como 0,47 mg/di. (BERROCAL Jorge, 2015), (GHASEMI Marzueh, 2016 jun.) (GARCÍA Urnadeta, 2015).

La Sensibilidad del test de creatinina para diagnóstico de RPM en el estudio, fue de 96% y la Especificidad de 88%, el índice de Youden fue 0,8%. (OR: 24; IC: 3,77-17). Obtener una prueba más sensible diagnosticando el mayor número de casos de RPM especialmente en las embarazadas cuyo diagnóstico es incierto, en virtud de una más específica lo que conlleva a más casos “falsos positivos” fue lo que se pretendió en el estudio al momento de seleccionar el punto de corte óptimo. La selección de la mayor sensibilidad en una prueba diagnóstica con el menos número de “falsos negativos” a expensas de disminuir la especificidad lo que incrementa el número de “falsos positivos”. Tomando en cuenta que una embarazada a la que no se logró diagnosticar una rotura de membranas tiene un alto riesgo de complicaciones como infecciones materna y perinatal, una embarazada con diagnóstico erróneo de RPM (falso positivo) puede conllevar a intervenciones como cesárea o inducción del parto aún en pretérminos la decisión resulta difícil. (CHEN Yi Ni, 2003) (GHASEMI Marzueh, 2016 jun.) (CAUGHEY aron & ROBINSON Julian, 2008), (Lisset, 2013) En los estudios revisados se observó que la sensibilidad osciló en un promedio de 90 al 100% y la especificidad en rangos entre el 80 al 90% estos valores dependen del punto de corte de creatinina el cual también fue variado aunque siempre se demostró la presencia de este marcador bioquímico en el fluido vaginal en las embarazadas con rotura de membranas. (CARDOZA Genyfer), (CHEN Yi Ni, 2003), (GHASEMI Marzueh, 2016 jun.) (GARCÍA Urnadeta, 2015)

El valor predictivo positivo del test de creatinina para diagnosticar la rotura de membranas fue de 88%, el valor predictivo negativo de 95%; la razón de verosimilitud positiva fue 8% y la razón de verosimilitud negativa de 0.2%, la tasa de falsos positivos calculada fue 12% y la de falsos negativos fue 0,4%. Estos

valores indican que el test de creatinina para diagnóstico de RPM, tiene un alto valor predictivo positivo tengan rotura de membranas y las que arrojaron resultados negativos no tengan RPM; así también una alta probabilidad (8 veces) de que las pacientes con resultados positivos en la prueba realmente tengan dicho diagnóstico y no un “falso positivo” y las que tuvieron un diagnóstico negativo tienen una baja probabilidad (menor de 1) de tratarse de un falso negativo. (Cardiovasculares., 2012.)

## CONCLUSIONES

1. Los valores de creatinina obtenidos en el fluido vaginal fueron significativamente más altos en embarazadas con membranas rotas que en las embarazadas con membranas íntegras, valores que fueron independientes de la edad, presencia de infecciones y a los valores de creatinina sérica materna
2. Existe una fuerte asociación entre valores de creatinina reportados en embarazadas con membranas rotas y edad gestacional y una asociación no significativa con horas de rotura de membranas y modificaciones cervicales.
3. El punto de corte óptimo de discriminación entre los casos positivos a rotura de membranas y los casos negativos fue 0.30 mg/dl.
4. El test de creatinina es una prueba efectiva con una alta validez y seguridad para el diagnóstico de rotura prematura de membranas, alcanzando tasas de Sensibilidad del 96%, y Especificidad del 88%, con un índice de Youden cercano a 1, con una alta probabilidad de diagnosticar verdaderos positivos y una baja probabilidad de diagnosticar falsos positivos.

## RECOMENDACIONES

### **Al personal médico:**

- Realizar nuevos estudios para la detección de marcadores bioquímicos del líquido amniótico ya que son una herramienta de alta validez para el diagnóstico de rotura prematura de membranas.

### **A las autoridades del hospital y Minsa:**

- Continuar apoyando la realización de nuevos estudios con la misma finalidad, expandirlos a otras unidades hospitalarias, para de esta manera lograr el punto de corte óptimo para diagnóstico. Y posteriormente poder agregar dicha prueba normas nacionales de complicaciones obstétricas, métodos que ayude a reducir el número de falsos positivos y logrando diagnosticar el mayor número posible de rotura prematura de membranas en las embarazadas cuyo diagnóstico es incierto

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Angélica, G. (s.f.). Creatinina en flujo vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas. *Trabajo de Investigación para optar al título de Especialista en ginecología y Obstetricia*,. Facultad de Medicina de Zulia., Maracaibo, Venezuela 2012.
2. BERROCAL Jorge, B. B. (2015). Creatinina en líquido amniótico. *revista de ginecología y obstetricia*, 13-17.
3. Cardiovasculares., D. J. (2012. ). Evaluacuñib de la validez de una prueba diagnóstica. *Avances de Biomédica. Universidad de los Andes, Mérida.*, Vol: 1(2): 73-81.
4. CARDOZA Genyfer, G. O. (s.f.). Niveles de creatinina en fluido vagina como marcador diagnóstico de la RPM en gestantes. *Tesis para optar a Especialista en Ginecologí y Obstetricia*. hospital universitario, Luis Razetti, Barcelona, España.
5. CAUGHEY aron, M., & ROBINSON Julian, M. (2008). Contemporary Diagnosis and Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Reviws in Obstetrics and Gynecology*, 1(1); 11-22.
6. CHEN Yi Ni, W. X. (2003). Practicability of using vaginal fluid markers in detecting premature rupture of membranes. *Ann Clin Biochem*, 542-45.
7. Eena, C., & LUCENA Carlos, B. M. (2006). rOTURA PREMATURA DE MEMBRANAS cREATININA EN FLUIDO VAGINLK. *Rev. Obstetrcia giinicoko*, Vol: 55,Cacas.
8. FERNANDEZ Pita, D. P. (2003). Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y Especificidad. *Epidemiología Clínica*, (10): 120-124.

9. GARCÍA Urnadeta, V. R. (2015). Creatinina en el flujo vaginal para diagnóstico de rotura prematura de membranas. *Clínica de Investigación en Ginecología y Obstetricia.*, Vol:42(2).
10. GHASEMI Marzueh, J. R. (2016 jun.). The value of urea, creatinine, prolactine and BHCG of vaginal fluid in the diagnosis of premature preterm rupture of membranes in pregnancy. *Turk J Obstet Gynecol.*, 13 (12): 62-66.
11. J, R. (2009). Fisiopatología del Líquido Amniótico. En R. J, *Obstetricia* (págs. 1-16).
12. James, M. (s.f.). Creatinina en fluído vaginal como método diagnóstico de ruptura prematura de membranas. *Trabajo de investigación para optar a Título de especialista en Gineco Obstetricia.* Hospital docente San Bartolomé , Lima, Perú.
13. KARIMAN Nourossadat, A. M. (2013). Diagnosis of premature rupture of membranes by assessment of urea and creatinine in vaginal washing fluid. *Iranian Journal of Reproductive Medicine (IJRM)*, 11(2): 93-100.
14. KOCH María, S. P. (Junio 2008). Rotura Prematura de Membranas . *Revista de Postgrado de la Cátedra de Medicina*, Nº: 182; Pág: 13-15.
15. Lisset, F. (2013). Metodología para la elección del punto de corte óptimo y dicotomizar variables continuas. *Rec. Cubana Genet. Conunit.*, 7(3): 36-42.
16. LOPEZ Osma, O. S. (2005). Ruptura Prematura de Membranas: De la Fisiología a los Marcadores Tempranos de la Enfermedad. *Revista Colombiana de Obstericia Y Ginecología*, 279-290.
17. Lopez, G. (2007). Líquido Amniótico, Fisiología. En S. D. CABRERO L, *Obstetricia y Medicina Materno Fetal* (págs. 193-96). Buenos Aires: Panamericana.
18. LUGONES Botellis, R. B. (2010). Ruptura Prematuar de Membranas aspectos de inters para la atención primaria en salud. *Revista Cubana De Medicina Integral*, 26(4); 682-93.

19. Montse, P. (2014). Meta analysis of studies on biochemical marker test for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 14: 183.
20. MORGAN Fred, G. Y. (2008). Factores sociodemográficos y obstétricos asociados con rotura prematura de membranas-. *Revista de Ginecología y Obstetricia*, Vol: 76(8); 468-75.
21. NiISWANDER, K. (1987). Fisiología del feto. En N. K.R., *Obstetricia, Práctica Clínica*. California: REVERTÉ, S.A.
22. oLGA, b., & isabel, D. (s.f.). Concentración de creatinina y gonadotropina coriónica humana en el fluido vaginal como diagnóstico de RPM. *Trabajo Especial de Grado para optar a Título de Especialista en Obstetricia y Ginecología*. Maternidad Concepción Palacios, Caracas Venezuela.
23. PENNAT ME, M. R. (2016). *Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer*. Obtenido de BJOG: an international journal of obstetric and gynaecology.: <https://www.epistemonikos.org>
24. Romina, C. (2012). Guía Práctica Clínica de la RPM. OSECAC, 1-15.
25. S, B. O. (s.f.). *Concentración de creatinina y gonadotropina coriónica humano en el fluído vaginal como diagn. hospita*j.
26. SACKETT DL, H. R. (1994). *Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica*. 2ª ed. Madrid: Editorial médica panamericana.
27. SEGO. (2012). Rotura Prematura de Membranas. *Protocolo Asistenciales en Obstetricia*, 520-40.
28. SEGO. (s.f.). *Beneficio no anticonceptivos en anticoncepción*. España: Hospital Universitario de Burgos.

**ANEXOS**

**EFFECTIVIDAD DE LOS VALORES DE CREATININA EN EL FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE RPM EN EMBARAZOS MAYORES DE 28 SEMANAS. PERIODO SEPTIEMBRE 2017 A ENERO 2018. HOSPITAL ALEMÁN NICARAGUENSE, MANAGUA.**

Gráfico 1: Distribución de embarazadas por grupos de estudio según casos y controles.



Fuente: Expedientes clínico, Ficha de recolección de datos.

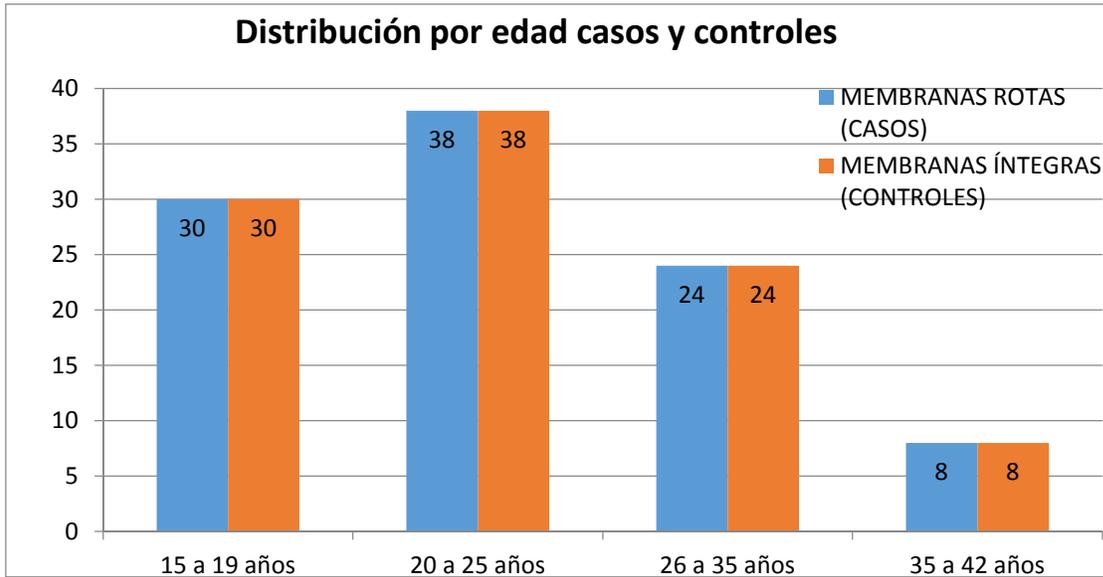
Cuadro 1: Distribución por edad en embarazadas participantes.

Rango de edad	Frecuencia y porcentaje		
15 a 19 años	30	Edad mínima	15 años
20 a 25 años	38		
26 a 34 años	24	Edad máxima	42 años
35 a más	8		
Total	100	Edad promedio	24 años

Fuente: Expediente clínico, ficha de recolección de datos

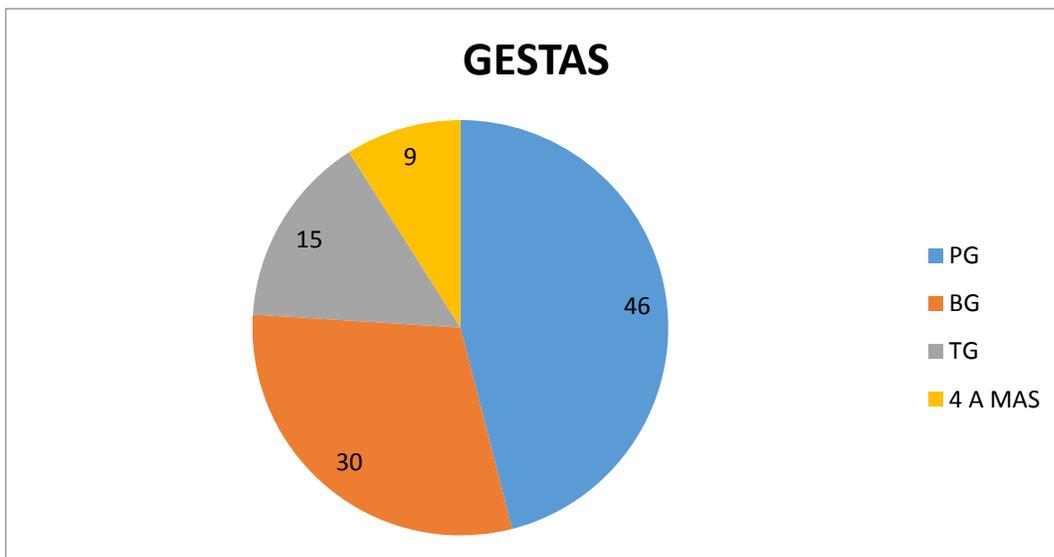
**EFFECTIVIDAD DE LOS VALORES DE CREATININA EN EL FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE RPM EN EMBARAZOS MAYORES DE 28 SEMANAS. PERIODO SEPTIEMBRE 2017 A ENERO 2018. HOSPITAL ALEMÁN NICARAGUENSE, MANAGUA.**

Gráfico 2: Rango de edad de las embarazadas participantes. Casos y controles.



Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

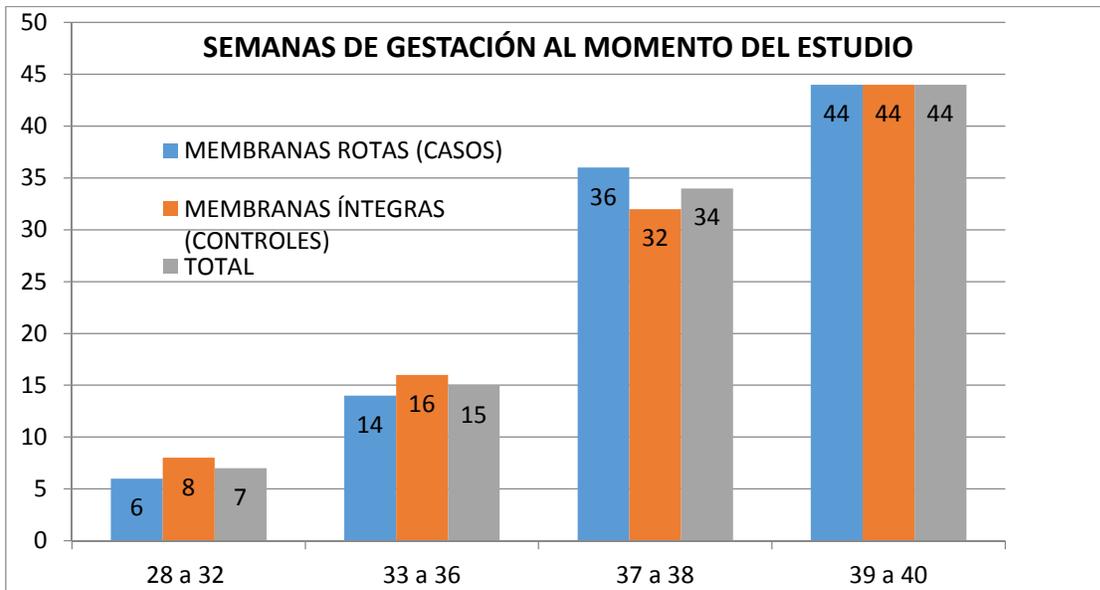
Gráfico 3: Total de embarazos de las participantes.



Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

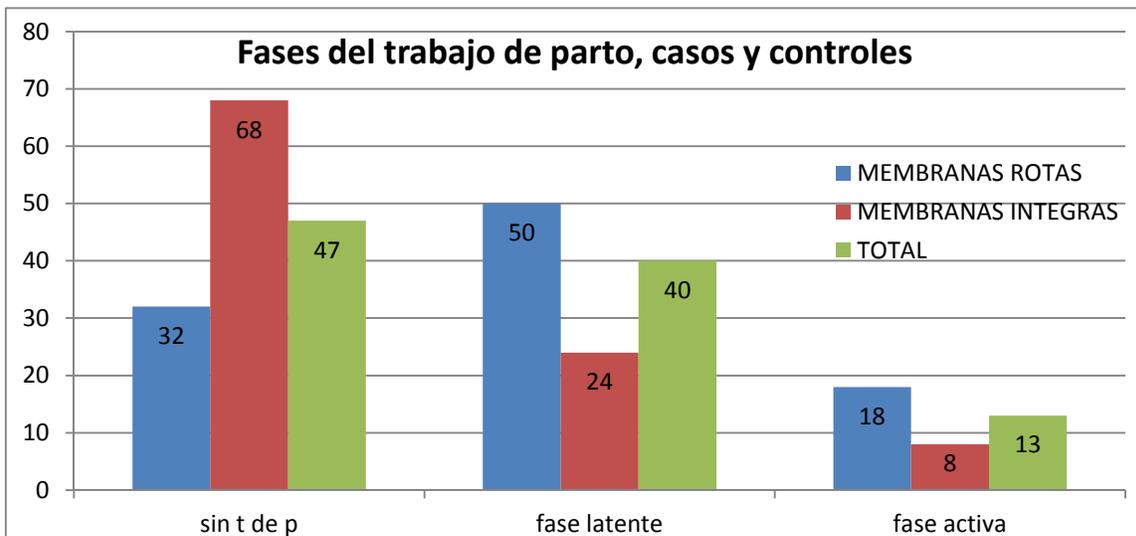
**EFFECTIVIDAD DE LOS VALORES DE CREATININA EN EL FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE RPM EN EMBARAZOS MAYORES DE 28 SEMANAS. PERIODO: SEPTIEMBRE 2017 A ENERO 2018. HOSPITAL ALEMÁN NICARAGUENSE, MANAGUA.**

Gráfico 4: Edad gestacional de las embarazadas participantes al momento del estudio.



Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

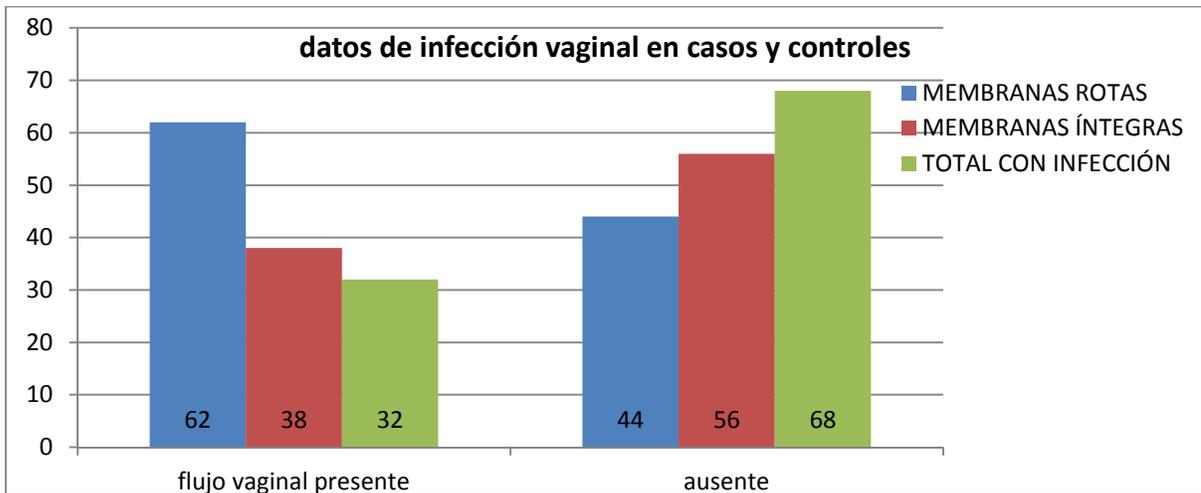
Gráfico 5: Períodos del parto de las embarazadas participantes al momento del estudio.



Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

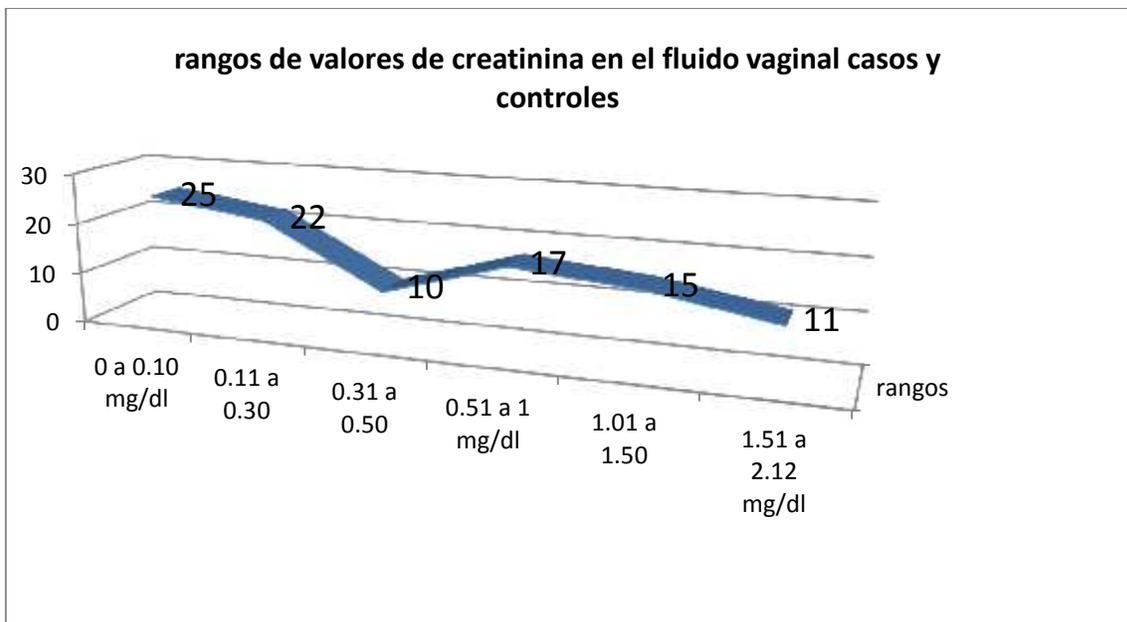
**EFFECTIVIDAD DE LOS VALORES DE CREATININA EN EL FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE RPM EN EMBARAZOS MAYORES DE 28 SEMANAS. PERIODO: SEPTIEMBRE 2017 A ENERO 2018. HOSPITAL ALEMÁN NICARAGUENSE, MANAGUA.**

Gráfico 6: Datos clínicos de infección en embarazadas con membranas rotas y membranas íntegras.



Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

Gráfico 7: Valores de creatinina obtenidos del fluido vaginal en las embarazadas con membranas rotas y membranas íntegras (casos y controles)



Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

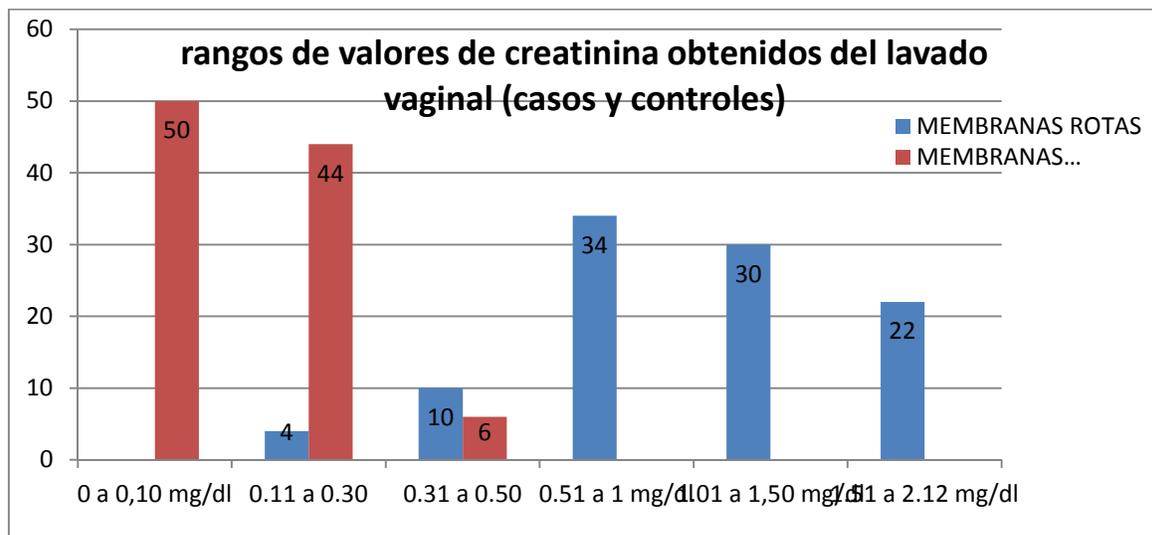
**EFFECTIVIDAD DE LOS VALORES DE CREATININA EN EL FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE RPM EN EMBARAZOS MAYORES DE 28 SEMANAS. PERIODO: SEPTIEMBRE 2017 A ENERO 2018. HOSPITAL ALEMÁN NICARAGUENSE, MANAGUA.**

Cuadro 2: Valores de creatinina en el fluido vaginal en embarazadas con membranas rotas (casos) y membranas íntegras (controles).

Indicadores	MEMBRANAS ROTAS	MEMBRANAS ÍNTEGRAS
MEDIA	1.08 mg/dl	0.14 mg/dl
MEDIANA	1.11 mg/dl	0.06 mg/dl
MODA	0.90 mg/dl	0.0 mg/dl
VALOR MÍNIMO	0.26 mg/dl	0.0 mg/dl
MÁXIMO	2.12 mg/dl	0.32 mg/dl

Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

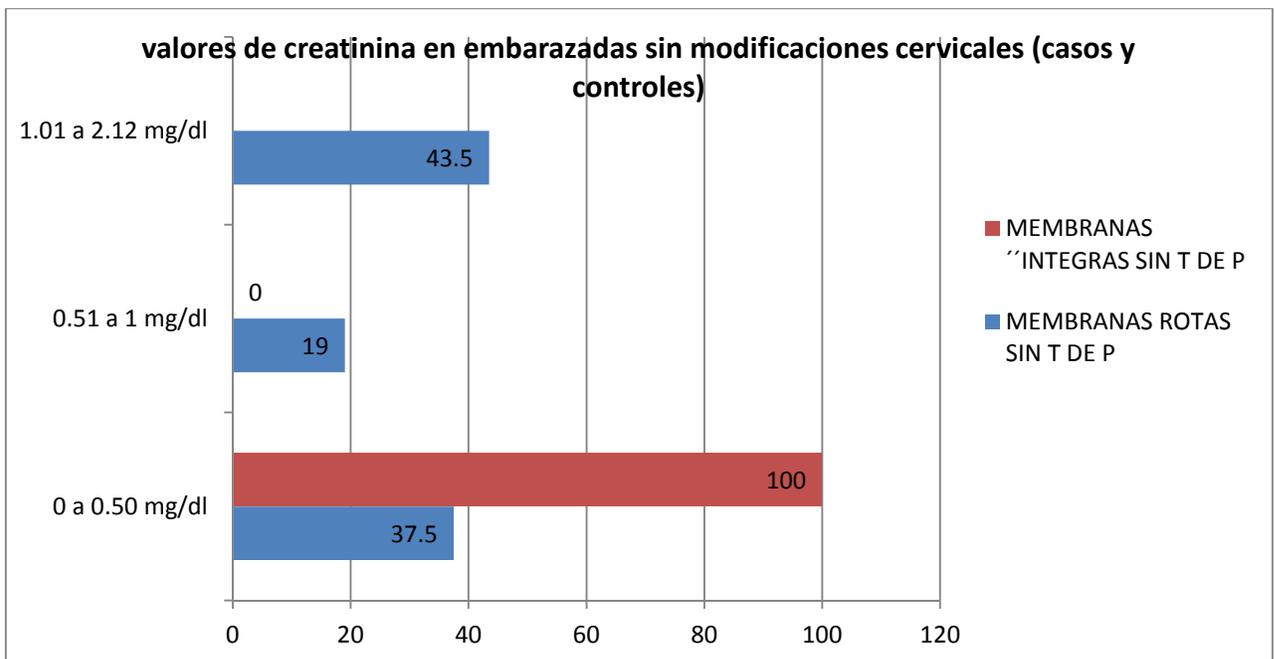
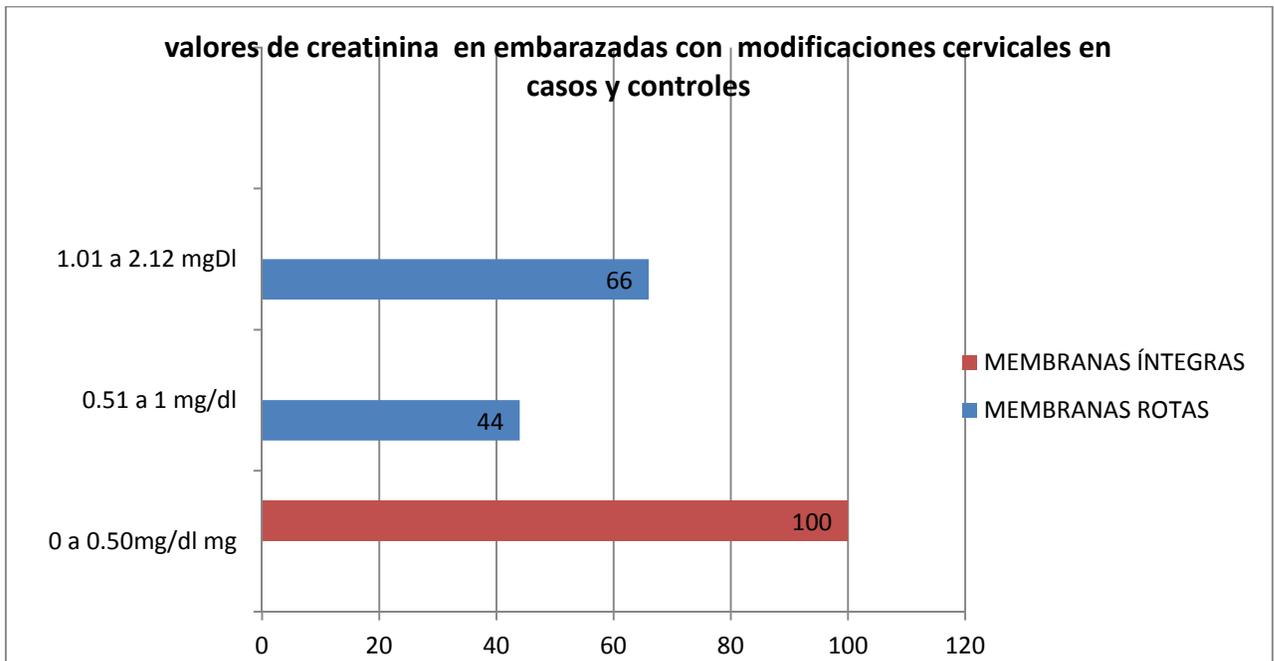
Gráfico 8: Rangos de valores de creatinina obtenidos del lavado vaginal para diagnóstico de rotura de membranas



Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

**EFFECTIVIDAD DE LOS VALORES DE CREATININA EN EL FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE RPM EN EMBARAZOS MAYORES DE 28 SEMANAS. PERIODO: SEPTIEMBRE 2017 A ENERO 2018. HOSPITAL ALEMÁN NICARAGUENSE, MANAGUA.**

Gráfico 9: Valores de creatinina en presencia o no de modificaciones cervicales, embarazadas con membranas rotas y membranas íntegras.



Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

**EFFECTIVIDAD DE LOS VALORES DE CREATININA EN EL FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE RPM EN EMBARAZOS MAYORES DE 28 SEMANAS. PERIODO: SEPTIEMBRE 2017 A ENERO 2018. HOSPITAL ALEMÁN NICARAGUENSE, MANAGUA.**

Gráfico 10: Valores de creatinina en embarazadas con infección vaginal con membranas rotas e íntegras.

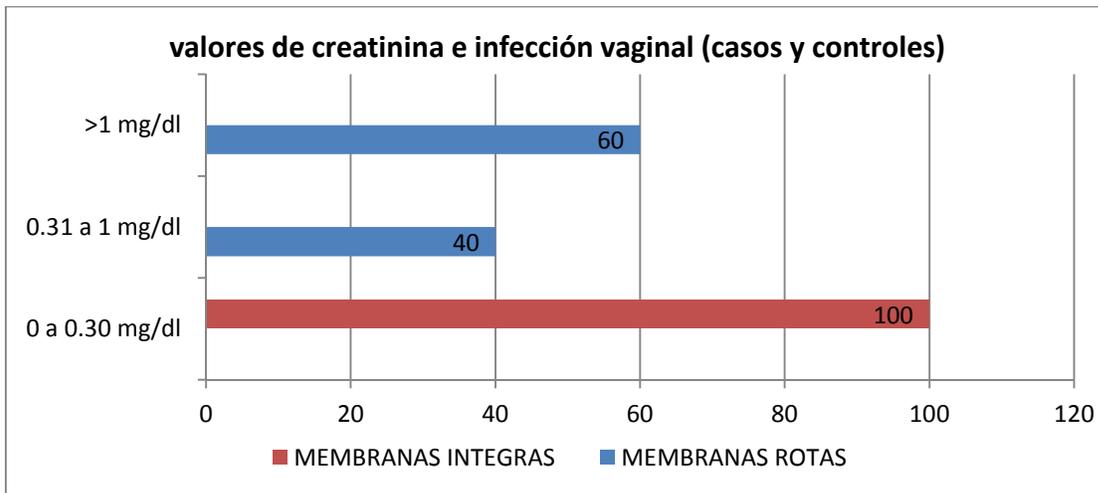
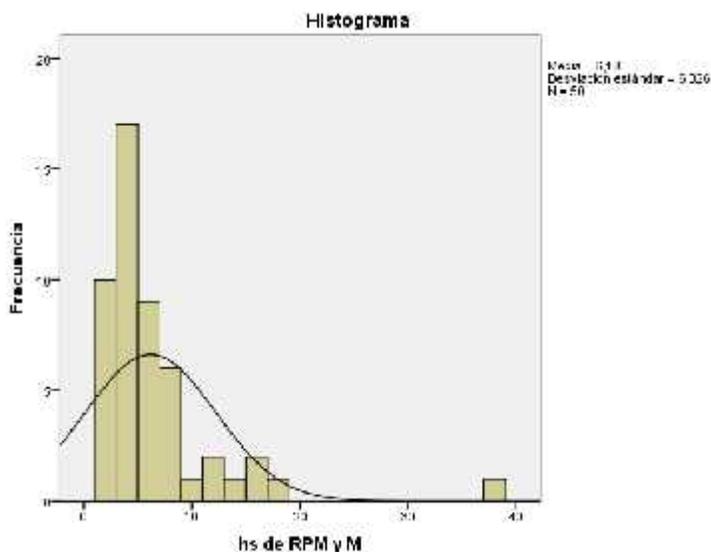


Gráfico 11: Tiempo de membranas rotas al momento del estudio en el grupo de los casos.

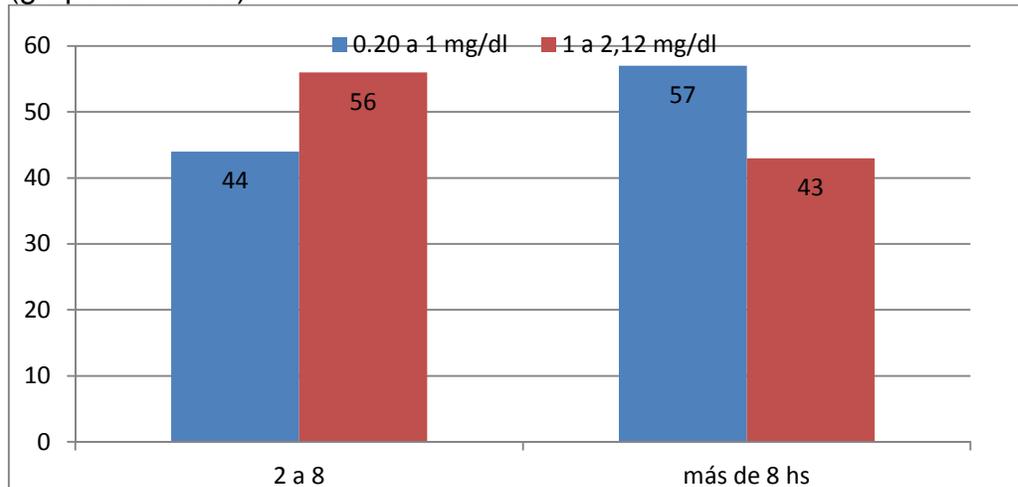


Mínimo	Máximo	Promedio
Dos hora	38 horas	6 horas

Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

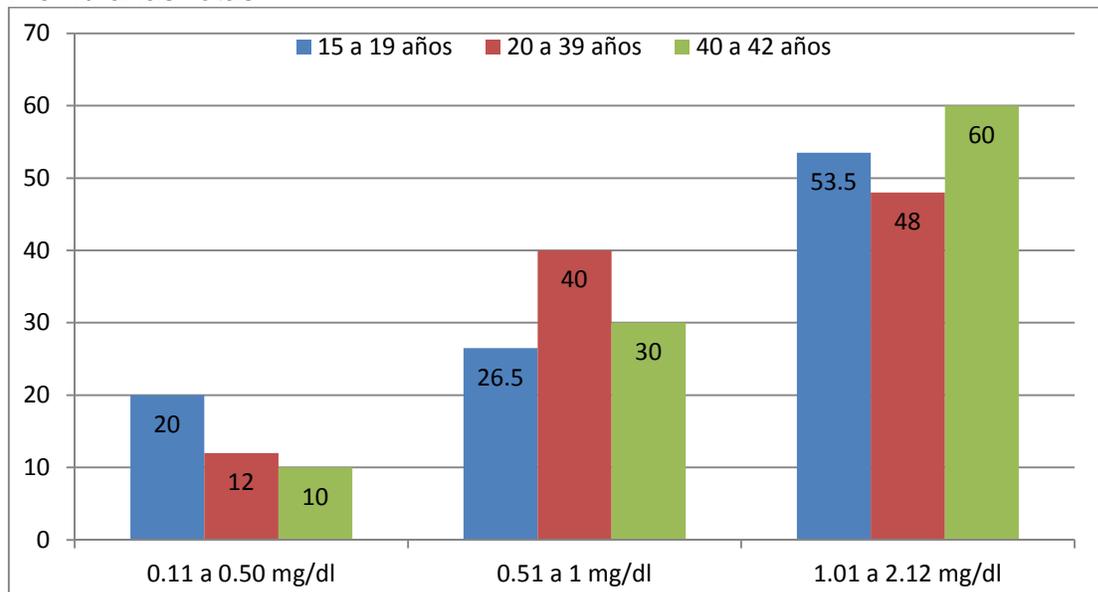
**EFFECTIVIDAD DE LOS VALORES DE CREATININA EN EL FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE RPM EN EMBARAZOS MAYORES DE 28 SEMANAS. PERIODO: SEPTIEMBRE 2017 A ENERO 2018. HOSPITAL ALEMÁN NICARAGUENSE, MANAGUA.**

Gráfico 12: Relación entre valores de creatinina y tiempo de membranas rotas (grupo de casos)



Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

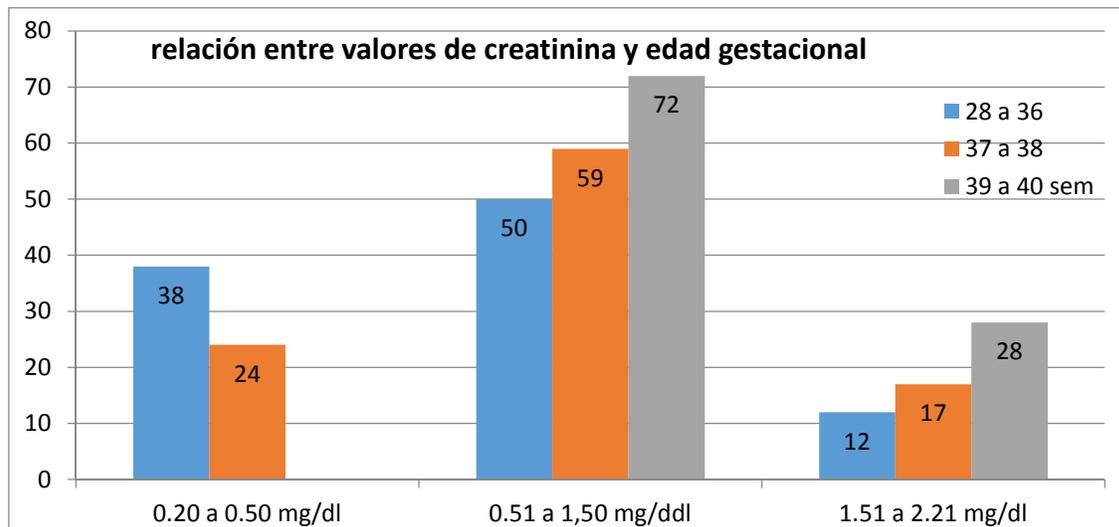
Gráfico 13: Relación entre los valores de creatinina y edad en embarazadas con membranas rotas.



Fuente: expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

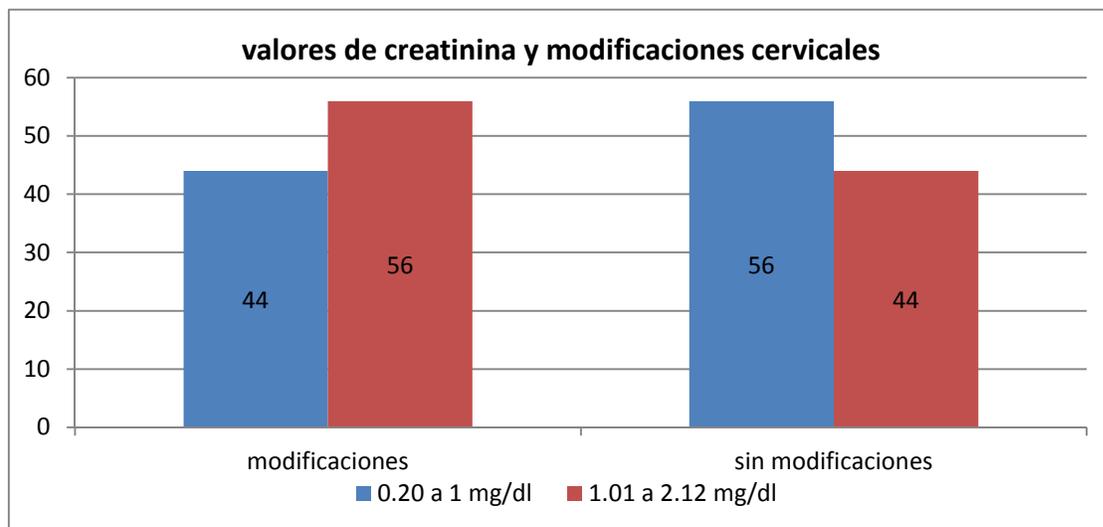
**EFFECTIVIDAD DE LOS VALORES DE CREATININA EN EL FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE RPM EN EMBARAZOS MAYORES DE 28 SEMANAS. PERIODO: SEPTIEMBRE 2017 A ENERO 2018. HOSPITAL ALEMÁN NICARAGUENSE, MANAGUA.**

Gráfico 14: Asociación entre los valores de creatinina y edad gestacional en embarazadas con membranas rotas.



Fuente: expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

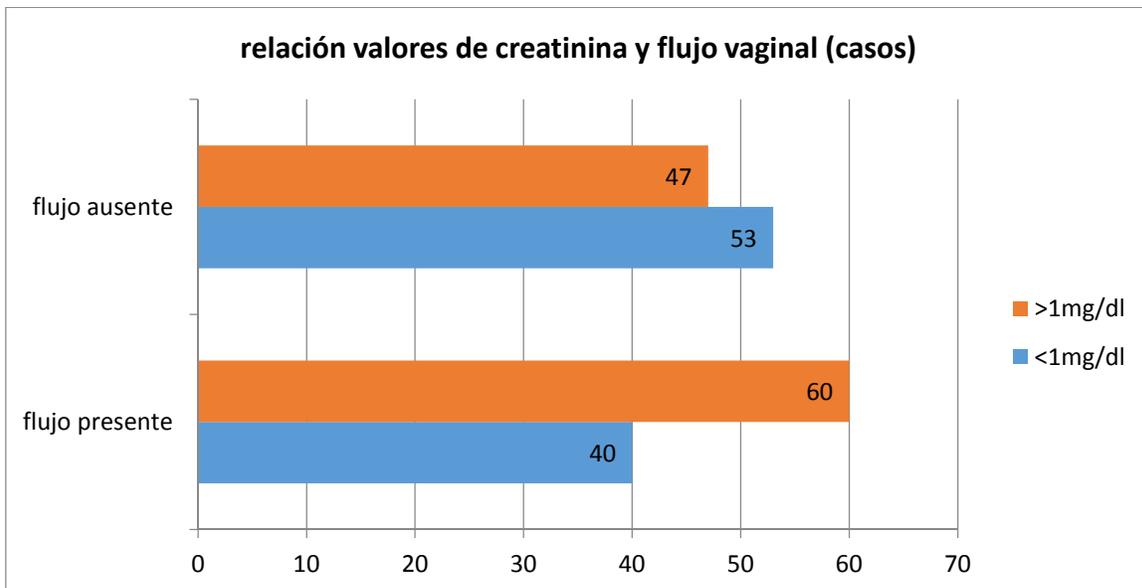
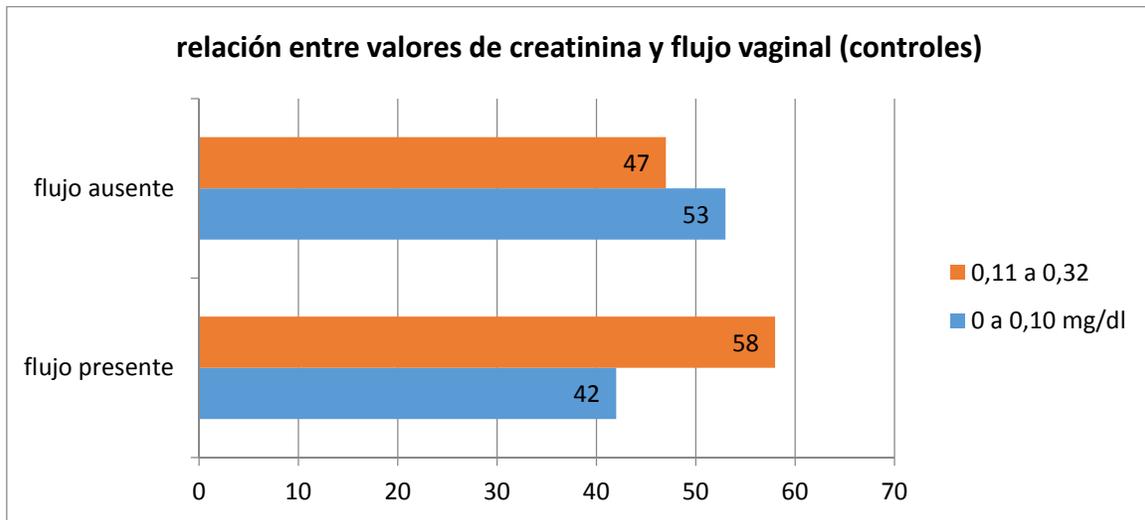
Gráfico 15: Relación entre los valores de creatinina en el fluido vaginal y la presencia o no de modificaciones cervicales en embarazadas con membranas rotas.



Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

**EFFECTIVIDAD DE LOS VALORES DE CREATININA EN EL FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE RPM EN EMBARAZOS MAYORES DE 28 SEMANAS. PERIODO: SEPTIEMBRE 2017 A ENERO 2018. HOSPITAL ALEMÁN NICARAGUENSE, MANAGUA.**

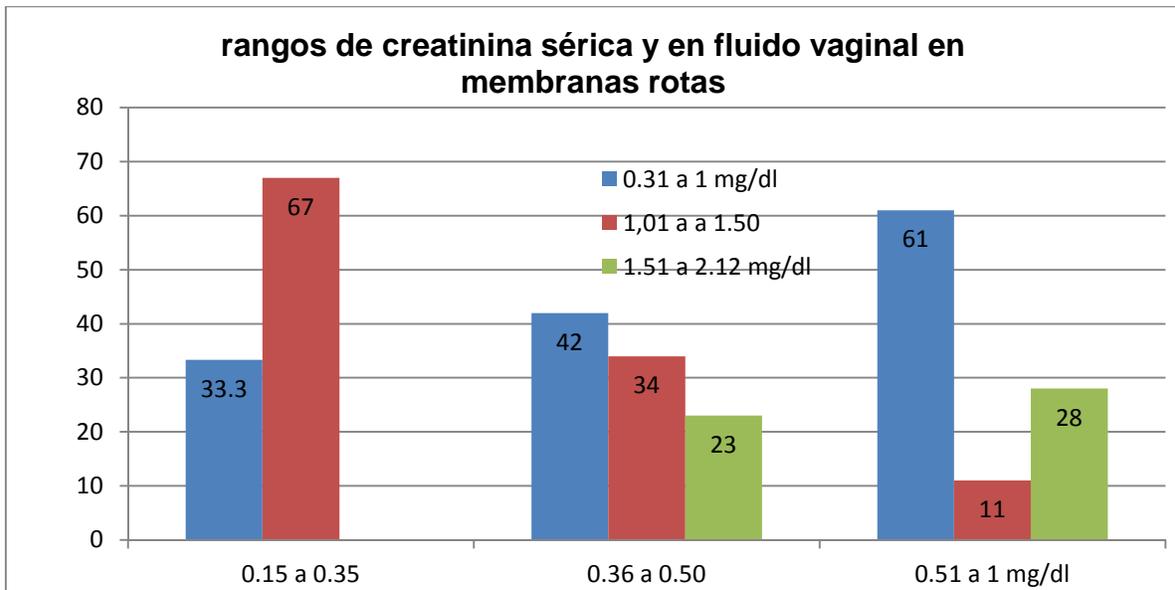
Gráfico 16: Relación entre los valores de creatinina y flujo vaginal en embarazadas con membranas rotas y membranas íntegras.



Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

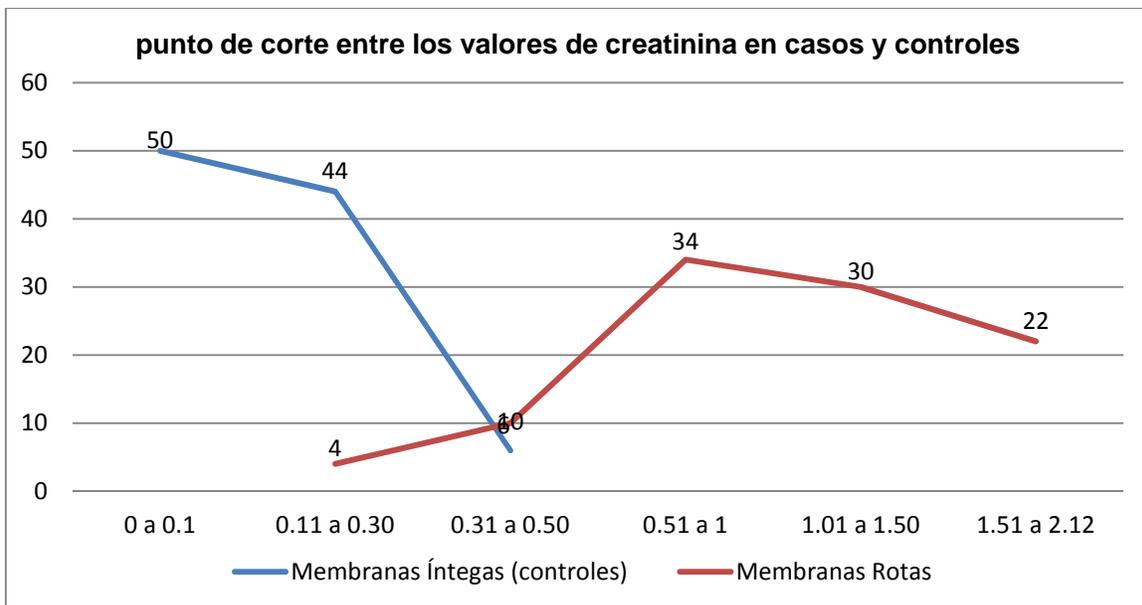
**EFFECTIVIDAD DE LOS VALORES DE CREATININA EN EL FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE RPM EN EMBARAZOS MAYORES DE 28 SEMANAS. PERIODO: SEPTIEMBRE 2017 A ENERO 2018. HOSPITAL ALEMÁN NICARAGUENSE, MANAGUA.**

Gráfico 17: Asociación entre los valores de creatinina del flujo vaginal y la sérica en embarazadas con membranas rotas.



Fuente: expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

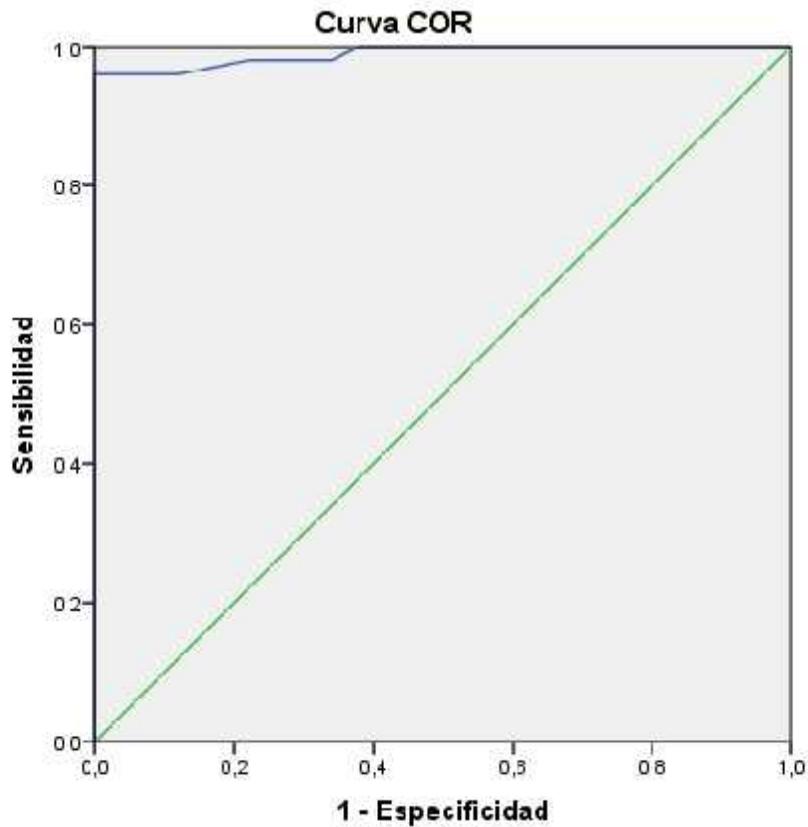
Gráfico 18: Rangos de valores de creatinina y su punto de corte en embarazadas con membranas rotas y membranas íntegras.



Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

**EFFECTIVIDAD DE LOS VALORES DE CREATININA EN EL FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE RPM EN EMBARAZOS MAYORES DE 28 SEMANAS. PERIODO: SEPTIEMBRE 2017 A ENERO 2018. HOSPITAL ALEMÁN NICARAGUENSE, MANAGUA.**

Gráfico 19: Valores de sensibilidad y 1 - especificidad (falsos positivos) de la prueba de creatinina graficados en la curva COR.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.

**EFFECTIVIDAD DE LOS VALORES DE CREATININA EN EL FLUIDO VAGINAL PARA EL DIAGNOSTICO DE RPM EN EMBARAZOS MAYORES DE 28 SEMANAS. PERIODO: SEPTIEMBRE 2017 A ENERO 2018. HOSPITAL ALEMÁN MANAGUA.**

Cuadro 3: Seguridad y validez de la prueba de creatinina para el diagnóstico de rotura prematura de membranas (RPM)

INDICADORES	FÓRMULA	VALOR
Sensibilidad	$VP / VP + FN$ $48 / 50 = 0.96$	96%
Especificidad	$VN / VN + FP$ $44 / 50 = 0.88$	88%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	$VP / VP + FP$ $48 / 48 + 6 = 0.88$	88%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	$VN / FN + VN$ $44 / 2 + 44 = 0,95$	95%
Razón de Verosimilitud Positiva (RVP)	$Sensibilidad / 1 - Especificidad$ $0.98 / 1 - 0.88 = 8$	8%
Razón de Verosimilitud Negativa (RVN)	$1 - Sensibilidad / Especificidad$ $1 - 0.98 / 0.78 = 0.02$	0,2%
Tasa de Falsos Negativos (TFN)	$FN / VP + FN =$ $2 / 50 = 0.04$	0.4%
Tasa de Falsos Positivos(TFP)	$FP / FP + VN =$ $6 / 50 = 0.12$	12%
Indice de Youden (IY)	$(E + S) / 100 - 1 = 0.8$	0.8

Fuente: Expedientes clínicos, ficha de recolección de datos.