



Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario
Virgen de las Nieves
Granada

Amenaza de parto pretérmino y rotura prematura de membranas: test de diagnóstico en urgencias

Manuel Garrido Martínez

07/02/2019

INTRODUCCIÓN

Debido a la elevada morbilidad derivada de la prematuridad y a los elevados costes provocados por la hospitalización y la aplicación de intervenciones innecesarias resulta imprescindible tener claro el diagnóstico tanto de la amenaza de parto pretérmino (APP) como de la rotura prematura de membranas (RPM).

Respecto a la APP, en la mayoría de los casos en los que la paciente ingresa por diagnóstico clásico (dinámica regular y modificación cervical), el riesgo real de desencadenarse el parto es muy bajo (20-30 %). La identificación correcta de estas pacientes permite la aplicación de medidas que mejoran el resultado neonatal: corticosteroides prenatales, profilaxis de SGB y sulfato de magnesio para la neuroprotección y, en caso de ser necesario, traslado a un centro donde se dispongan de medidas de soporte para el neonato prematuro¹.

La RPM en pacientes a término se produce en el 8 % de las gestaciones mientras que en las pretérmino se produce en el 2 – 4 %. En las primeras, se produce el parto en menos de 3 días en el 95 % y en las segundas, el intervalo suele ser de una semana o más. Desde el punto de vista materno existe mayor riesgo de corioamnionitis clínica (13-60%), infección posparto (2-13%) y desprendimiento prematuro de placenta (4-12%). A nivel neonatal se ha descrito un mayor riesgo de dificultad respiratoria, sepsis neonatal, hemorragia

intraventricular, enterocolitis necrotizante, mayor compromiso neurológico y mayor riesgo de compresión de cordón en casos de anhidramnios². Todo ello hace necesario conocer el diagnóstico de RPM, especialmente en aquellos casos en los que el diagnóstico clínico no esté claro.

Los test de diagnóstico rápido de la APP y de la RPM pueden llegar a aportar una información valiosa si son aplicados e interpretados de una forma adecuada. Para ello es necesario conocer aquellas situaciones previas que pueden influir en su resultado y cómo utilizar la información que nos dan una vez realizados.

Múltiples técnicas han sido utilizadas con estos propósitos:

-APP: detección de la proteína fosforilada de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 o phIGFBP-1 (*ActimPartus*TM), detección de alfa microglobulina-1 placentaria o PAMG-1 (*PartoSure*TM), test cualitativo de detección de fibronectina fetal o fNF (como el *Quick Check fNF test*[®] o *Rapid fNF*[®]) y test cuantitativo de detección de fNF (como el *Rapid fFN 10Q Analyse*[®]). Estudios más recientes resaltan la importancia futura que pueden tener marcadores como la proteína de unión a la vitamina D, el inhibidor tisular de metaloproteinasa (TIMP-1), la proteína C reactiva, la Alfafetoproteína o AFP y la IL-6, pero aún con falta de evidencia que avale su uso^{3,4}.

-RPM: detección de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 o IGFBP-1 (*ActimProm*TM), detección de alfa microglobulina-1 placentaria o PAMG-1 (*AmniSure*[®]), compresas con viraje de color en función del pH (como *Al-Sense*TM y *AmnioSense*TM) y test de aparición más reciente como los que detectan IGFBP-1 y AFP de forma simultánea (*ROM Plus*[®] y *AmnioQuick Duo+*[®]). Son pruebas menos utilizadas el test de nitrazina (*AmnioTest*TM), el test de cristalización de líquido amniótico o la instilación intraamniótica de fluoresceína o índigo carmín.

Se describen a continuación las pruebas más comunes en nuestro ámbito así como una comparativa entre ellas.

TEST EN LA APP

Desde el punto de vista clínico y ecográfico se disponen de dos datos básicos a la hora de pensar en una APP: dinámica uterina (al menos 4 en 20-30

minutos u 8 en una hora) y cambio en el cérvix (un borramiento $\geq 80\%$ o una dilatación cervical ≥ 2 cm)⁵. En aquellos casos en los que existen dudas es donde entrarían en juego los test que ahora se describen y cuya finalidad, en definitiva, es descartar con más o menos fiabilidad que se vaya a producir el parto.

Fibronectina fetal.

La fNF es una isoforma de la fibronectina, componente de la matriz extracelular de las membranas, limitada a la unión coriodecidual en la interfase materno-fetal. La fFN se encuentra en el líquido amniótico, el tejido placentario y el componente extracelular de la decidua basal adyacente al espacio intercelular placentario⁶.

- Detección cualitativa de fNF (como el *Quick Check fNF test®* o *Rapid fNF®*)

El punto de corte a partir del cual se considera positivo es con un nivel de fNF ≥ 50 ng/ml (niveles < 50 ng/ml dan un resultado negativo). Es útil entre la semana 22 y 34+6 y siempre que no haya rotura de membranas⁵. Es necesaria la obtención de la muestra con la colocación de espéculo y se obtiene preferentemente de fondo de saco vaginal posterior con hisopo seco. En el caso de *Quick Check fNF test®* se introduce en el recipiente con el reactivo durante 10 minutos y, a continuación, se procede de forma similar a un test de gestación en orina (al depositar una gota aparecerá una o dos líneas si es negativo o positivo, respectivamente). Para el *Rapid fNF®* es necesario un aparato analizador en el que se introduce el dispositivo con la muestra durante 30 minutos y el resultado se mostrará con letras: positivo, negativo o no válido.

Hay que tener en cuenta que la manipulación cervical previa (tacto vaginal, ecografía transvaginal o relaciones sexuales) y la presencia de sangre, semen o lubricante pueden hacer el resultado no valorable por aumentar la tasa de falsos positivos¹.

En 2013 Deshpande et al.⁷ realizaron una revisión sistemática en la que se incluyeron 5 ensayos clínicos controlados y aleatorizados en la que la sensibilidad y la especificidad fueron: 76.7% y 82.7% para el parto dentro

de los 7 a 10 días de la prueba; 69.1% y 84,4% para parto <34 semanas de gestación; y 60.8% y 82.3% para el parto <37 semanas de gestación. Con lo cual, tendría más valor a la hora de confirmar que no se está ante una APP (pacientes sin APP que dan negativo en la prueba: especificidad) que para confirmarla (pacientes con APP en los que la prueba es positiva: sensibilidad).

Un estudio multicéntrico realizado en 2014 concluyó que el test de fNF mejoraba la identificación de pacientes con bajo riesgo de parto pretérmino en los siguientes 7 días cuando se utilizaba en pacientes con una cervicometría entre 15 y 30 mm⁸.

En 2016 Berghella et al.⁹ llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados en la que se concluyó que la prueba de fNF en gestaciones únicas con amenaza de parto prematuro no se asocia con la prevención de nacimiento prematuro o mejoría en el resultado perinatal, pero se asocia con costes más altos.

- Detección cuantitativa de fNF (como el *Rapid fFN 10Q Analyse*®).

En este caso se procede de forma similar al *Rapid fNF*® pero se utilizan varios puntos de corte (10, 50, 200, y 500 ng/mL). De esta forma, un punto de corte más bajo aumenta la sensibilidad y el valor predictivo negativo ayudando a identificar a aquellas pacientes con menor riesgo de parto pretérmino⁶.

La medición cuantitativa parece mejorar el valor predictivo de la cualitativa de forma aislada pero no mejora a la combinación de cervicometría más test cualitativo a la hora de reclasificar a las pacientes respecto a su riesgo de parto prematuro en los siguientes 7 días¹⁰.

Proteína fosforilada de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (*ActimPartus*™).

Es producida por las células deciduales y liberada con las secreciones cervicales cuando existe un daño en el espacio coriodecidual⁶.

La realización del test *ActimPartus*TM consiste en tomar una muestra de la secreción cervical (10 – 15 segundos) con un hisopo seco utilizando un espéculo (válido entre la semana 22 y 36). A continuación, se introduce el hisopo en el bote que contiene el reactivo (10 – 15 segundos) y se introduce la tira hasta que se empape la banda amarilla inferior. Se saca y se deja 5 minutos en posición horizontal procediendo posteriormente a su lectura (dos bandas: positivo; una banda: negativo; ninguna banda: no válido). Las membranas deben estar íntegras y no haber sangrado (falsos positivos).

Una revisión sistemática y metaanálisis que utiliza los datos combinados de 6 estudios (791 mujeres) realizado en 2016¹¹ concluye que la pHIGFBP-1 cervical tiene una utilidad potencial (precisión de baja a moderada) para identificar pacientes con APP que no darán a luz dentro de las 48 horas. Sin embargo, su capacidad predictiva general para la identificación de mujeres sintomáticas y asintomáticas en riesgo de parto prematuro es limitada.

Comparada con la fNF, la pHLGBP-1 tiene mayor sensibilidad y valor predictivo negativo¹². Además, esta última se afecta menos por las relaciones sexuales previas a su realización¹³.

Alfa microglobulina-1 placentaria (*PartoSure*TM).

Es una glicoproteína sintetizada por la decidua y que se encuentra en altas concentraciones en el líquido amniótico y bajas en el flujo cervicovaginal⁶.

La realización del test *PartoSure*TM consiste en introducir unos 5 – 7 cm un hisopo seco en la vagina y mantenerlo durante 30 segundos (no es necesaria la utilización de espéculo, a diferencia de los anteriores). Después, se introduce el hisopo en el vial durante 30 segundos, se saca y se introduce la tira reactiva hasta que aparezcan dos bandas o hasta que hayan transcurrido 5 minutos. La lectura es igual que en el test anterior (dos bandas: positivo; una banda: negativo; ninguna banda: no válido). Se puede utilizar entre las semana 20 y la 36 y, según la ficha técnica, los resultados no se ven influidos por la presencia de escasos restos de sangre, orina, semen o infecciones vaginales.

Comparando PAMG-1 con fNF, se ha observado la superioridad respecto al valor predictivo positivo y la no inferioridad respecto al valor predictivo negativo. Con lo cual, aunque PAMG-1 es similar a fNF para descartar el parto

prematureo entre mujeres sintomáticas, demostró una superioridad estadística para predecirlo¹⁴. Otros estudios han demostrado que una prueba positiva en pacientes con síntomas de APP, membranas intactas y una dilatación cervical mínima (≤ 3 cm) predecía el parto dentro de los 7 días con un alto grado de precisión (ante un resultado negativo el parto prematuro dentro de los 14 días siguientes es altamente improbable)¹⁵.

Si se compara PAMG-1 con phIGFBP-1, ambos tienen similar capacidad a la hora de descartar APP pero, sin embargo, PAMG-1 es un mejor predictor del parto prematuro inminente cuando se compara con phIGFBP-1 sola o en combinación con la cervicometría. En pacientes con acortamiento de la longitud cervical de 15 a 30 mm, PAMG-1 es un predictor significativamente mejor del parto prematuro inminente en los 7 días siguientes de la prueba que phIGFBP-1^{16,17}.

Se resumen en la tabla siguiente los principales valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de fNF, phIGFBP-1 y PAMG-1, extraídos de una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Melchor et al. en 2018¹⁸.

Test	S	E	VPP	VPN
fNF	58 %	84%	34 %	93 %
phIGFBP1	93 %	76 %	35 %	99 %
PAMG-1	76 %	97 %	76 %*	97 %

*Superioridad estadística

TEST EN LA RPM

De forma análoga a lo que sucede con la APP, en la RPM se utilizarán los test de diagnóstico cuando éste sea dudoso pues en el 80-90 % de las pacientes se llega al diagnóstico mediante una historia clínica sugestiva y la visualización de líquido amniótico tras la colocación de un espéculo².

Se detallan a continuación los test más utilizados.

Compresas con viraje de color en función del pH (como *Al-Sense*[™] y *AmnioSense*[™]).

El pH normal de las secreciones vaginales es generalmente 4.5–6.0, mientras que el líquido amniótico tiene un pH de 7.1–7.3 y estas compresas viran de color ante esta situación¹⁹.

La utilización de ambas compresas (*Al-Sense*[™] y *AmnioSense*[™]) es similar. Se colocan teniendo cuidado de no tocar la zona de color amarillo y se continúa realizando la actividad normal para favorecer que la eventual pérdida de líquido se haga más evidente. Cuando se note por parte de la paciente que sale líquido es necesario esperar diez minutos y tras ello quitar la compresa y ver el color de la mancha: si es amarilla, probablemente sea orina; si es verde o azul, puede corresponder a líquido amniótico.

Como ventaja respecto a los demás métodos es que las compresas no son métodos "invasivos". Como inconvenientes hay que resaltar los falsos positivos debido a la presencia de sangre, semen, antisépticos alcalinos o vaginosis bacteriana¹⁹.

Es necesario matizar que la evidencia científica respecto a la utilización de estos absorbentes es muy limitada, careciendo de comparativas sólidas con los demás test que a continuación se describen (existen comparativas con la visualización directa mediante espéculo, test de nitrazina y cristalización²⁰⁻²²) y en la mayoría de los protocolos de actuación revisados no los incluye como método diagnóstico (incluido la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia)^{2,23,24}.

En esta línea existen datos relacionados con absorbentes cuyo reactivo es la alfafetoproteína (AFP) y que podrían resultar una prueba objetiva en la RPM²⁵.

Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (*ActimProm*[™]).

La IGFBP-1 (también llamada proteína placentaria 12 o PP12) es secretada por las células deciduales y tiene una concentración muy alta en el líquido amniótico en comparación con otros líquidos corporales²³.

La realización del test consiste en introducir el hisopo que viene en el kit con o sin la colocación de espéculo, intentando que esté en contacto con las secreciones del fondo de saco vaginal posterior durante 15 segundos. A continuación, se dejará en contacto con el fluido del vial otros 15 segundos y después se introducirá la tira reactiva hasta que el líquido empape la zona coloreada. Se sacará la tira del vial y se dejará hasta que aparezcan dos líneas (positivo) o hasta que hayan transcurrido 5 minutos (dos bandas: positivo; una banda: negativo; ninguna banda: no válido).

No se recogen interferencias en la ficha técnica del producto con sangre, semen, orina o gel de ultrasonidos. Sin embargo, el test si podría verse influido por la realización de un tacto vaginal o de ecografía transvaginal por lo que debería realizarse antes de los mismos.

Alfa microglobulina-1 placentaria (*AmniSure*®).

Como se comentó anteriormente, la PAMG-1 se encuentra en altas concentraciones en el líquido amniótico y bajas en los fluidos cérvico-vaginales. La diferencia entre la utilización de esta microglobulina en el diagnóstico de APP y RPM radica en el punto de corte a partir del cual el test da un resultado positivo (1 ng/ml en la APP, es decir, *PartoSure*™ y 5 ng/ml en la RPM, es decir, *AmniSure*®).

La realización de la técnica es análoga a la anterior pero con variación de los tiempos en los pasos. Se introduce el hisopo que viene en el kit sin necesidad de colocación de espéculo intentando que entre en contacto con las secreciones del fondo de saco vaginal posterior durante 1 minuto. Después se introduce 1 minuto en el vial y se retira introduciendo la tira reactiva. El test finaliza si es positivo (dos bandas) o trascurridos 10 minutos (dos bandas: positivo; una banda: negativo; ninguna banda: no válido).

Ramsauer et al. realizaron un metaanálisis en 2013 en el que se concluyó que la PAMG-1 fue significativamente superior en comparación con la IGFBP-1 en el grupo de pacientes en los que existían dudas en el diagnóstico de RPM (sensibilidad, 96.0% vs. 73.9%; especificidad, 98.9% vs. 77.8%; PAMG-1 vs. IGFBP -1, respectivamente)²⁶.

En un ensayo clínico controlado y aleatorizado realizado por Liang et al. en 2014, la PAMG-1 fue el método más preciso para diagnosticar la ruptura prematura de membranas con la mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo (comparado con IGFBP-1 y test de nitrazina)²⁷.

Se expone una tabla comparativa de los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de PAMG-1 y IGFBP-1²⁸.

	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
IGFBP-1	74-97	74-98	73-97	56-95
PAMG-1	98-99	88-100	98-100	91-99

Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 + Alfetoproteína (ROM Plus® y AmnioQuick Duo +®).

Este test de aparición más reciente consiste en la utilización de anticuerpos monoclonales/policionales que detectan IGFBP-1 + AFP.

La realización de ambos test es similar a los demás.

En el caso de *ROM Plus®* se introduce el hisopo unos 5 – 7 cm en la vagina sin la necesidad de espéculo y se deja durante 15 segundos. Luego se mueve el hisopo dentro de un vial especial durante 15 segundos y se parte dejando la zona del algodón del hisopo dentro del vial que o bien puede cerrarse y enviarse al laboratorio a analizar o bien puede pipetearse con el mismo vial unas 4 – 6 gotas en un aparato preparado para su lectura. Un test positivo tarda alrededor de 5 minutos en visualizarse y para asegurarse de que un test es negativo es necesario esperar 20 minutos (dos bandas: positivo; una banda: negativo; ninguna banda: no válido).

Para la realización de *AmnioQuick Duo +®* hay que llevar el kit completo y las muestras a analizar a temperatura ambiente antes de la prueba. Se introduce el hisopo sin espéculo durante 1 minuto o con espéculo durante 15 segundos recogiendo flujo de fondo de saco vaginal posterior. Después, se sumerge el hisopo en el vial durante 10 segundos y se cierra para posteriormente pipetear

con el mismo vial 3 gotas en el dispositivo de lectura y esperar 15 minutos (se marca desde la parte superior a la inferior como C, B y A; C es el control, A es AFP y B es IGFBP-1, de forma que puede ser positivo si A + y B +, si A – y B+ o si A + y B -, por encima de las 37 semanas en este último caso, de lo contrario aunque sea A + y B – se considera negativo para rotura). Se dispone alternativamente de un sistema de lectura automatizada para interpretar los resultados.

Existen comparativas con los métodos de diagnóstico tradicionales como la exploración con espéculo, el test de nitrazina y el test de cristalización²⁹ en los que se define la eficacia de estos nuevos métodos como comparable a éstos.

Por otro lado, y aunque la evidencia es limitada, se ha visto que la técnica que utiliza IGFBP-1 y esta nueva técnica tienen resultados comparables, pero existe un riesgo de falsos positivos con AFP, probablemente explicado por la presencia en las muestras de sangre que no son visibles macroscópicamente³⁰. Y, por otro lado, comparando estas técnicas y PAMG-1 se ha comprobado que tienen una tasa de concordancia de 97% (especialmente en caso equívocos de rotura que es cuando deben ser aplicados)³¹. No obstante, serían necesarios estudios de coste-efectividad para valorar la utilidad real de estas técnicas.

Otras consideraciones

Escasos son los estudios que analizan la relación coste-efectividad de las técnicas utilizadas en la RPM. Parece ser que la técnica que utiliza la PAMG-1 es la más costo-efectiva pero hay que matizar que los análisis comparativos son con las técnicas clásicas y no con los test que se describen más arriba³²⁻³⁴.

CONCLUSIONES

- La mayoría de las pacientes con APP o RPM son diagnosticadas con método clínicos y ecográficos. Sin embargo, en aquellos casos en los que existan dudas diagnósticas es cuando más utilidad tienen los procedimientos descritos.
- Los test utilizados en la APP sirven sobre todo para descartar la entidad por su alto valor predictivo negativo y los utilizados en la RPM, además, pueden ser utilizados para confirmarla por tener un más alto valor predictivo positivo.
- En la APP, los test de fNF tienen múltiples limitaciones por lo que parece más adecuado, en el momento actual, el uso de aquellos que utilicen la phIGFBP-1 o PAMG-1. Entre ambas, la PAMG-1 (PartoSure™) ofrece ventajas diagnósticas sobre phIGFBP-1 (ActimPartus™) a la hora de confirmar el diagnóstico.
- En la RPM, las compresas absorbentes sensibles a la variación del pH no parecen un método adecuado por todos los aspectos reseñados más arriba. Los estudios sugieren que la PAMG-1 (AmniSure®) tiene mejores resultados que la IGFBP-1 (ActimProm™) en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.
- Son necesarios más estudios futuros que aclaren el valor de biomarcadores como la proteína de unión a la vitamina D, el inhibidor tisular de metaloproteínasa (TIMP-1), la PCR, la AFP y la IL-6, entre otros, en la APP y de la utilización combinada de IGFBP-1 + AFP en la RPM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lockwood CJ. Preterm labor: Clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment [Internet]. Waltham (MA): *UpToDate*; 2018 [acceso el 20 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
2. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo asistencial en Medicina Perinatal: rotura prematura de membranas. Madrid. 2012. Disponible en www.prosego.com
3. Yoo HN, Park KH, Jung EY, Kim YM, Kook SY, Jeon SJ. Non-invasive prediction of preterm birth in women with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (≤ 25 mm) by measurement of biomarkers in the cervicovaginal fluid. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180878 DOI: 10.1371/journal.pone.0180878
4. Lucaroni F, Morciano L, Rizzo G, D' Antonio F, Buonomo E, Palombi L, et al. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(6):726-734. DOI: 10.1080/14767058.2017.1297404
5. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo asistencial en Medicina Perinatal: amenaza de parto pretérmino. Madrid. 2014. Disponible en www.prosego.com
6. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30(17):2011-2030. DOI: 10.1080/14767058.2017.1323860.
7. Deshpande SN, van Asselt ADI, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess*. 2013; 17(40). DOI: 10.3310/hta17400
8. van Baaren G, Vis J, Wilms F, Oudijk M, Kwee A, Porath M, et al. Predictive Value of Cervical Length Measurement and Fibronectin Testing in Threatened Preterm Labor. *Obstet Gynecol*. 2014;123:1185–92. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000229

9. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(4):431-8.
10. Bruijn M, Vis J, Wilms F, Oudijk M, Kwee A, Porath M, et al. Quantitative fetal fibronectin testing in combination with cervical length measurement in the prediction of spontaneous pre term delivery in symptomatic women. *BJOG.* 2016;123:1965–1971
11. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for prediction of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(1): 57–73. DOI:10.1016/j.ajog.2015.06.060
12. Tripathi R, Tyagi S, Mala YM, Singh N, Pandey NB, Yadav P, et al. Comparison of rapid bedside tests for phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 and fetal fibronectin to predict preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Oct; 135(1):47-50. DOI: 10.1016/j.ijgo.2016.03.030
13. McLaren JS, Hezelgrave NL, Ayubi H, Seed P, Shennan A. Prediction of spontaneous preterm birth using quantitative fetal fibronectin after recent sexual intercourse. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:89.e1-5
14. Wing D, Haeri S, Silber A, Roth C, Weiner C, Echebiri N, et al. Placental Alpha Microglobulin-1 Compared With Fetal Fibronectin to Predict Preterm Delivery in Symptomatic Women. *Obstet Gynecol.* 2017;130:1183–91. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002367
15. Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo G. Evaluation of a novel placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) test to predict spontaneous preterm delivery. *J. Perinat. Med.* 2014; 42(4): 473–477. DOI:10.1515/jpm-2013-0234
16. Hadzi-Lega M, Maier J, Helmer H, Hellmeyer L, Markova A, Poposka A. Comparison of PAMG-1 and phIGFBP-1 Tests for the Prediction of Preterm Delivery in Patients with Preterm Labor. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2017; 7: 358- 368

17. Nikolova T, Uotila J, Nikolova N, Bolotskikh V, Borisova V, Di Renzo G. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of lactate alpha microglobulin-1, phosphorylated insulinlike growth factor binding protein-1, and cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219:610.e1-9
18. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(4):442-451. doi: 10.1002/uog.19119
19. Kuba K, Bernstein PS. ACOG Practice Bulletin No. 188: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2018; 131(6):1163-1164. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002663
20. Mulhair L, Carter J, Poston L, Seed P, Briley A. Prospective cohort study investigating the reliability of the *AmnioSense*[™] method for detection of spontaneous rupture of membranes. *BJOG.* 2009;116:313–318.
21. Bornstein J, Ohel G, Sorokin Y, Reape KZ, Shnaider O, Kessary-Shoham H, et al. Effectiveness of a novel home-based testing device for the detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol.* 2009;26(1):45-50. DOI: 10.1055/s-0028-1095183
22. Bornstein J¹, Geva A, Solt I, Fait V, Schoenfeld A, Shoham HK, Sobel J. Noninvasive diagnosis of premature ruptured amniotic membranes using a novel polymer. *Am J Perinatol.* 2006;23(6):351-4
23. Duff P. Preterm prelabor rupture of membranes [Internet]. Waltham (MA): *UpToDate*; 2019 [acceso el 21 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
24. T. Cobo, S Ferrero, F Migliorelli, A. Rodríguez, N. Lorente, Baños N, et al. Protocolo: rotura prematura de membranas a término y pretérmino. Hospital Clinic. Barcelona. 2016. Disponible en:

<https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/rotura-prematura-membranas.html>

25. Mor A, Haberman S, Kalgi B, Minkoff H. A Sanitary Pad for Self-Assessment of Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol.* 2016; 128:331–6. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001515
26. Ramsauer B, Vidaeff AC, Hösli I, Park JS, Strauss A, Khodjaeva Z, et al. The diagnosis of rupture of fetal membranes (ROM): a meta-analysis. *J Perinat Med.* 2013;41(3):233-40. DOI: 10.1515/jpm-2012-0247
27. Liang DK, Qi HB, Luo X, Xiao XQ, Jia XY. Comparative study of placental α -microglobulin-1, insulin-like growth factor binding protein-1 and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40(6):1555-60. DOI: 10.1111/jog.12381
28. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, Antsaklis A, Breborowicz G, Gratacos E, et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(5):659-67. doi: 10.3109/14767058.2011.553694.
29. Thomasino T, Levi C, Draper M, Neubert AG. Diagnosing rupture of membranes using combination monoclonal/polyclonal immunologic protein detection. *J Reprod Med.* 2013; 58(5-6):187-94.
30. Deckmyn B, Chieux V, Ammeux F, Houze De L'Aulnoit D, Forzy G. Comparison of immunochromatographic tests Actim(®) Prom and Amnioquick(®) Duo for the rapid detection of premature rupture of membranes. *Ann Biol Clin (Paris).* 2015;73(4):407-11. doi: 10.1684/abc.2015.1055.
31. Eleje GU, Ezugwu EC, Eke AC, Ikechebelu JI, Ezeama CO, Ezebialu IU, et al. Accuracy and response time of dual biomarker model of insulin-like growth factor binding protein-1/ alpha fetoprotein (Amnioquick duo+) in comparison to placental alpha-microglobulin-1 test in diagnosis of

- premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(5):825-833. doi: 10.1111/jog.13296.
32. Echebiri NC, Sinkey RG, Szczepanski JL, Shelton JA, McDoom MM, Odibo AO. Placental Alpha-Microglobulin-1 Test in Resource Limited Settings: A Cost Effectiveness. *Obstet Gynecol.* 2016;127(3):584-91. doi: 10.1097/AOG.0000000000001258.
33. Eleje GU, Ezugwu EC, Ogunyemi D, Eleje LI, Ikechebelu JI, Igwegbe AO, et al. Accuracy and cost-analysis of placental alpha-microglobulin-1 test in the diagnosis of premature rupture of fetal membranes in resource-limited community settings. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(1):29-38. doi: 10.1111/jog.12475.
34. Echebiri NC, McDoom MM, Pullen JA, et al. Placental alpha-microglobulin-1 and combined traditional diagnostic test: a cost-benefit analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:77.e1-10.