



ORIGINAL

## Creatinina en flujo vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas



A. Urdaneta-García, E. Reyna-Villasmil\*, D. Torres-Cepeda, J. Santos-Bolívar, J. Mejía-Montilla y N. Reyna-Villasmil.

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad Dr. Nerio Beloso, Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 26 de febrero de 2013; aceptado el 31 de julio de 2013  
Disponible en Internet el 18 de diciembre de 2013

### PALABRAS CLAVE

Creatinina;  
Rotura prematura de membranas;  
Líquido amniótico

### Resumen

**Objetivo:** Establecer la eficacia diagnóstica de la determinación de creatinina en flujo vaginal para el diagnóstico de la rotura prematura de membranas.

**Métodos:** Se realizó una investigación de tipo prospectivo en una muestra de 270 embarazadas que asistieron al Hospital Central Dr. Urquinaona. Los grupos consistieron en pacientes con rotura prematura de membranas (grupo A: n=135) y embarazadas con membranas íntegras (grupo B: n=135), consideradas como controles. Se evaluaron las características generales, valores de creatinina en flujo vaginal y efectividad diagnóstica.

**Resultados:** La edad gestacional al momento de la determinación de las concentraciones de creatinina en flujo vaginal fue de  $32,9 \pm 1,6$  semanas para el grupo A y  $33,1 \pm 1,9$  semanas para el grupo B ( $p = ns$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna ni en la frecuencia de paridad entre ambos grupos de tratamiento ( $p = ns$ ). Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones significativamente más altas de creatinina en flujo vaginal ( $1,09 \pm 0,35$  mg/dl) comparadas con las embarazadas del grupo B ( $0,36 \pm 0,17$  mg/dl,  $p < 0,05$ ). Un valor de corte de  $0,45$  mg/dl presentó un valor por debajo de la curva de  $0,87$  con una sensibilidad del  $78,3\%$ , especificidad del  $78,7\%$ , valor predictivo positivo del  $80,6\%$  y valor predictivo negativo del  $76,4\%$ .

**Conclusión:** La determinación de las concentraciones de creatinina en el flujo vaginal es una técnica diagnóstica útil para la rotura prematura de membranas.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Creatinine;  
Premature rupture of membranes;  
Amniotic fluid

### Creatinine in vaginal fluid for the diagnosis of premature rupture of membranes

#### Abstract

**Objective:** To establish the diagnostic efficacy of determining creatinine concentrations in vaginal fluid for the diagnosis of premature rupture of membranes.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sippenbauch@gmail.com](mailto:sippenbauch@gmail.com) (E. Reyna-Villasmil).

**Methods:** A prospective study was performed in a sample of 270 pregnant women attending the Dr. Urquinaona Central Hospital. Group A consisted of patients with premature rupture of membranes (n = 135) and group B of pregnant women with intact membranes (n = 135), considered as controls. We evaluated general characteristics, creatinine values in vaginal fluid, and diagnostic efficacy.

**Results:** Gestational age at creatinine determination in vaginal fluid was  $32.9 \pm 1.6$  weeks in group A and  $33.1 \pm 1.9$  weeks in group B ( $p = ns$ ). There were no significant differences in maternal age or the frequency of parity between the 2 groups ( $p = ns$ ). Creatinine concentrations in vaginal fluid were significantly higher in group A ( $1.09 \pm 0.35$  mg/dl) than in group B ( $0.36 \pm 0.17$  mg/dl;  $P < .05$ ). A cut-off point of 0.45 mg/dl showed an under the curve value of 0.87, with a sensitivity of 78.3%, a specificity of 78.7%, a positive predictive value of 80.6%, and a negative predictive value of 76.4%.

**Conclusions:** Determination of creatinine concentrations in vaginal fluid is a useful diagnostic tool for premature rupture of membranes.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La rotura prematura de membranas (RPM) es definida como la salida de líquido amniótico (LA) que comienza por lo menos una hora antes de la aparición del trabajo de parto a cualquier edad gestacional<sup>1</sup>. La forma de presentación más común es la presencia de LA en la vagina, seguida por la pérdida persistente e incontrolada, pero algunas pacientes reportan pérdida de pequeñas cantidades en forma intermitente o solo la sensación de humedad de la vulva<sup>2</sup>.

En la actualidad se acepta que aproximadamente el 10% de todos los embarazos están complicados con la RPM y el 25% de ellas ocurren en embarazos pretérmino, los cuales son responsables del 30% de los nacimientos prematuros<sup>2</sup>. Puede llevar a serias complicaciones para la madre, el feto y el neonato (por ejemplo, infecciones, sea la causa o el resultado de la rotura). También, existe un alto riesgo de parto pretérmino, prolapso del cordón, nacimiento por cesárea y desprendimiento prematuro de placenta<sup>1,2</sup>.

La incapacidad de identificar a las pacientes con RPM puede producir dificultades para la implementación de medidas obstétricas. El diagnóstico de falsos positivos puede llevar a intervenciones inadecuadas como hospitalización o inducción del parto. Por lo tanto, es necesario establecer un diagnóstico definitivo sin retrasos en los casos inciertos. Sin embargo, los métodos y pruebas diagnósticas tradicionales tienen limitaciones y no pueden ser aplicadas a todas las pacientes con 100% de precisión<sup>3,4</sup>.

La ausencia de una prueba no invasiva «ideal» para el diagnóstico de la RPM ha llevado a la búsqueda de procedimientos diagnósticos alternativos. En este contexto, existen estudios relacionados con la detección de algunos marcadores bioquímicos en el fluido vaginal, los cuales tienen altas concentraciones en el LA pero bajas en los líquidos vaginales. Esto incluye la gonadotropina coriónica humana, prolactina, fibronectina fetal, alfafetoproteína, diaminoxidasa y proteína I de unión del factor de crecimiento similar a la insulina<sup>5,6</sup>. La creatinina está presente en el LA al igual que en la sangre y la orina tanto de la madre como del feto. Sin embargo, estudios previos<sup>7-10</sup> han reportado diferentes valores de precisión diagnóstica. En la literatura

existen pocos datos sobre la utilidad de la creatinina en el diagnóstico de RPM.

El objetivo de la investigación fue establecer la eficacia diagnóstica de la determinación de creatinina en flujo vaginal para el diagnóstico de la RPM.

## Materiales y métodos

Esta investigación fue de tipo prospectivo en el Hospital Central Dr. Urquinaona entre enero del 2010 y diciembre del 2012. La muestra fue probabilística intencional de pacientes en las que se recolectó la secreción vaginal después de obtener la aprobación del Comité de Ética del hospital y el consentimiento por escrito de las mujeres con embarazos de 20 a 36 semanas. La edad gestacional fue establecida por la fecha de última regla y confirmada por la evaluación ecográfica antes de las 14 semanas. Todas las mujeres seleccionadas presentaban embarazos simples.

Se excluyó a las embarazadas con menos de 20 semanas de embarazo, restricción del crecimiento intrauterino del feto, polihidramnios, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, anomalías fetales o embarazo postérmino, enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión arterial crónica o gestacional), diagnóstico de parto pretérmino, presencia de infección intrauterina (por ejemplo, corioamnionitis) o materna activa, neoplasias, enfermedades inmunológicas, obesidad o que se negasen a participar en la investigación. Así mismo, fueron excluidas las embarazadas con sangrado y flujo vaginal patológico y aquellas que se negaron a participar en el estudio.

Las pacientes fueron divididas en 2 grupos: grupo A o de estudio, pacientes con RPM confirmada por acúmulo de LA, prueba de hehecho y papel de nitrazina positiva y grupo B o controles, pacientes sin RPM que fueron seleccionadas por tener la misma edad gestacional, evaluadas en el Servicio de Obstetricia y que asistieron a la consulta prenatal, sin enfermedad ni complicaciones. Una vez seleccionadas las pacientes para el estudio, se llenó una ficha de recolección de datos que incluyó: identificación de la paciente, antecedentes personales y ginecoobstétricos, control prenatal, edad de gestación (por fecha de última regla o ecografía

**Tabla 1** Características generales

	Grupo A (casos) n = 135	Grupo B (controles) n = 135	p
Edad materna (años)	25,6 ± 7,6	26,5 ± 6,7	ns
Edad gestacional al momento del examen (semanas)	32,9 ± 1,6	33,1 ± 1,9	ns
Paridad, n (%)			
0	42 (31,1)	51 (37,7)	
1	57 (42,2)	61 (45,2)	ns
2	36 (26,7)	23 (17,0)	

del primer trimestre) y concentraciones de creatinina en flujo vaginal. Todos los procedimientos y las evaluaciones ecográficas fueron realizados por un único investigador para eliminar las diferencias interobservador.

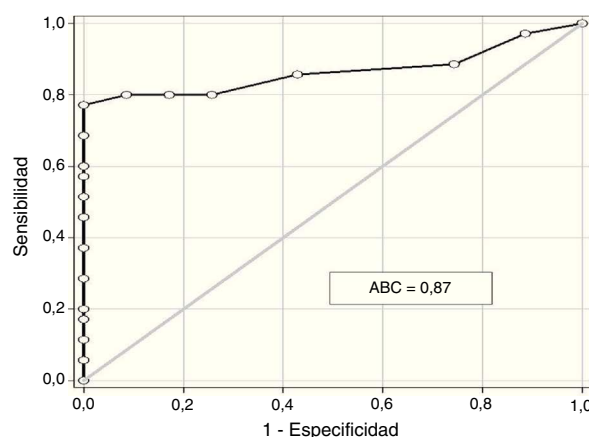
Para la obtención de la muestra de flujo vaginal, después de confirmar la ausencia de sangre en la vagina, esta fue limpiada con una gasa estéril y se colocó un espéculo estéril en vagina. Se procedió a irrigar el fondo de saco vaginal posterior con 3 ml de solución fisiológica estéril usando una jeringa de 10 ml; inmediatamente, con la misma jeringa, se aspiró todo el líquido, el cual se depositó en un tubo de ensayo estéril tapado. La muestra fue centrifugada de inmediato a 1.750 g por 5 min y fue almacenada a  $-20^{\circ}$  C hasta que se determinó la concentración de creatinina en forma cuantitativa. Los resultados obtenidos se expresaron en mg/dl. Todas las muestras de LA fueron estudiadas en un mismo laboratorio usando la misma técnica.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio  $\pm$  desviación estándar. Se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney para comparar las variables continuas. Los coeficientes de correlación entre las concentraciones de creatinina vaginal y los valores de cuenta blanca y creatinina sérica se evaluaron usando la prueba de Spearman. La precisión de la creatinina vaginal para el diagnóstico de preeclampsia se presenta en función de la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la precisión. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

## Resultados

Se seleccionó a un total de 270 embarazadas de las cuales en el grupo A se colocó a las pacientes con RPM o casos (grupo A: n = 135) y las embarazadas que fueron seleccionadas como controles (grupo B: n = 135). Las características de ambos grupos se muestran en la [tabla 1](#). La edad gestacional al momento de la determinación de las concentraciones de creatinina en flujo vaginal fue de  $32,9 \pm 1,6$  semanas para el grupo A y  $33,1 \pm 1,9$  semanas para el grupo B ( $p = ns$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna ni en la frecuencia de paridad entre ambos grupos de tratamiento ( $p = ns$ ).

En la [tabla 2](#) se muestran los parámetros de laboratorio en ambos grupos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de cuenta blanca ni en las concentraciones de creatinina sérica materna ( $p = ns$ ). Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones significativamente más altas de creatinina en flujo



**Figura 1** Curva operador-receptor para las concentraciones de creatinina en flujo vaginal en el diagnóstico de rotura prematura de membranas.

vaginal ( $1,09 \pm 0,35$  mg/dl) comparadas con las embarazadas del grupo B ( $0,36 \pm 0,17$  mg/dl;  $p < 0,05$ ). No se encontraron correlaciones entre las concentraciones de creatinina sérica materna y creatinina en el flujo vaginal en ambos grupos ( $r = 0,050$ ;  $p = ns$ ), ni en las pacientes en el grupo A ( $r = -0,103$ ;  $p = ns$ ).

En la [figura 1](#) se muestra la curva operador receptor para la precisión diagnóstica de la creatinina en el flujo vaginal para el diagnóstico de RPM. Un valor de corte de 0,45 mg/dl presentó un valor por debajo de la curva de 0,87 con una sensibilidad del 78,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%; 61,8-90,8%), especificidad del 78,7% (IC del 95%; 61,3-91,0%), valor predictivo positivo del 80,6% (IC del 95%; 63,9-91,8%) y valor predictivo negativo del 76,4% (IC del 95%; 58,8-89,2%).

## Discusión

La RPM es un problema obstétrico que complica aproximadamente el 10% de todos los embarazos. Puede llevar a serias consecuencias a la madre y al feto. Por lo tanto, el correcto y rápido diagnóstico tiene gran importancia. La RPM no es un diagnóstico que pueda ser realizado de forma causal y nunca debe ser completamente excluido en cualquier paciente con oligohidramnios o sensación permanente de pérdida de LA<sup>2</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la paciente son útiles pero no confiables. La visualización de LA en la vagina durante la especuloscopia es diagnóstica con un 100% de

Tabla 2 Parámetros de laboratorio

	Grupo A casos (n = 135)	Grupo B controles (n = 135)	p
Cuenta blanca (x mm <sup>3</sup> )	9.072 ± 1.937	8.729 ± 1.696	ns
Creatinina sérica materna (mg/dl)	0,71 ± 0,12	0,67 ± 0,11	ns
Creatinina en flujo vaginal (mg/dl)	1,09 ± 0,35	0,36 ± 0,17	< 0,05

precisión, pero la ausencia de visualización no excluye el diagnóstico<sup>3</sup>. En casos de rotura prolongada u oligohidramnios, el LA no se observa en la vagina en todos los casos. Por lo tanto, la tasa de falsos positivos de este método es alta.

El patrón de cristalización del LA como prueba diagnóstica de la RPM tiene una tasa de falsos positivos superior al 30%, debido a que la cristalización del moco cervical puede interferir con el patrón del LA<sup>4</sup>.

La determinación ecográfica del índice de LA es útil pero no confiable, debido a que el oligohidramnios de cualquier origen no puede ser diferenciado fácilmente de la disminución del volumen secundario a la RPM. También, en casos de roturas pequeñas o fuga de LA, el volumen puede ser normal. Por lo tanto, la tasa de falsos positivos y falsos negativos puede ser alta<sup>1</sup>.

Las técnicas de coloración citológicas para la identificación del lanugo fetal, glóbulos de grasa y células escamosas son pruebas diagnósticas que ya casi no se usan debido a que toman tiempo, son técnicamente difíciles, requieren de elementos como colorantes y microscopios que no se encuentran en todos los centros clínicos y la tasa de falsos negativos es alta<sup>11</sup>. En forma similar, la inyección de agentes colorantes para el diagnóstico de RPM no es un método de elección, debido a que toma tiempo y algunos agentes pueden tener efectos adversos sobre el feto<sup>12</sup>.

La ausencia de una prueba ideal no invasiva para el diagnóstico de la RPM ha llevado a la búsqueda de métodos alternativos. En este contexto, se han multiplicado los estudios relacionados con la detección de marcadores bioquímicos en el flujo vaginal pero con baja concentración en la vagina, como por ejemplo fibronectina fetal, alfafetoproteína, interleucina 6, proteína I de unión del factor de crecimiento similar a la insulina, prolactina, gonadotropina coriónica y creatinina<sup>13</sup>. Desafortunadamente, la fibronectina fetal estaba presente en las secreciones vaginales en cerca del 50% de las mujeres con parto pretérmino y membranas intactas<sup>6</sup>. Por otra parte, se encontró que la proteína I de unión del factor de crecimiento similar a la insulina en las secreciones vaginales tenía baja sensibilidad y valor predictivo negativo en la detección de la RPM<sup>5</sup>. Todos los otros marcadores tienen ventajas y desventajas<sup>5,6</sup>.

Una prueba de laboratorio ideal debe ser aceptable para la paciente y el médico. La velocidad en la obtención de los resultados de la prueba también es de gran importancia. Existen múltiples publicaciones relacionadas con las concentraciones de prolactina, gonadotropina coriónica y alfafetoproteína en el flujo vaginal en casos de RPM. A pesar de las mejoras en los valores diagnósticos, estos no son utilizados en forma rutinaria debido a que ambos métodos de detección (ELISA y radioinmunoensayo) descritos en estos estudios, generalmente, son procesos que lleva bastante tiempo realizar<sup>14</sup>.

En la literatura existen pocos estudios relacionados con la detección de creatinina en el flujo vaginal en pacientes con RPM. El análisis de la creatinina en el LA permite una evaluación de la maduración y la función renal. Se ha reportado que las embarazadas en el primer trimestre tienen concentraciones promedios de creatinina en LA y suero similares<sup>15</sup>. Las concentraciones de creatinina en el LA se incrementan gradualmente entre las 20 y las 32 semanas y más rápidamente después de ese punto, cuando alcanza concentraciones de 2 a 4 veces más altas que en el suero materno<sup>14</sup>. Las concentraciones de creatinina en el LA que mejor representan la madurez fetal son de 1,5 a 2,0 mg/dl. Una concentración de creatinina de 1,75 mg/dl o más se correlaciona significativamente con una edad gestacional de 37 semanas o más<sup>16</sup>. Por lo que se puede proponer que la determinación de la concentración de creatinina no solo sea usada en el diagnóstico de RPM sino también como una prueba de madurez fetal en casos de parto pretérmino.

La determinación de creatinina en el flujo vaginal ha sido utilizada en estudios clínicos para diagnosticar la RPM<sup>7-10</sup>. Li et al.<sup>7</sup> demostraron que la determinación de creatinina era más económica y fácil de medir que la gonadotropina coriónica y la alfafetoproteína y parecía ser más precisa que la gonadotropina coriónica. Gurbuz et al.<sup>8</sup> reportaron que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo eran del 100% para la detección de la RPM con un valor de corte de 0,12 mg/dl. Kafaliet al.<sup>9</sup> encontraron que la determinación de creatinina tiene una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 100% en la detección de RPM con un valor de corte de 0,6 mg/dl. Zanjani et al.<sup>10</sup> reportaron que un punto de corte óptimo de 0,5 mg/dl tiene una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo superior al 96% y propusieron que las mediciones de creatinina vaginal era un método más rápido y económico y que tenía unas más altas sensibilidad y especificidad para establecer un diagnóstico preciso. En la presente investigación, se determinó que un valor de corte para la creatinina en flujo vaginal es 0,45 mg/dl. La precisión diagnóstica de este punto de corte es similar al de estudios previos<sup>8-10</sup>.

Este método de diagnóstico de RPM con la determinación de creatinina vaginal ofrece varias ventajas. El procedimiento se puede realizar fácilmente en cualquier ambiente apropiado sin instrumentos especializados cuando se tienen elementos para la determinación de creatinina sérica. Esto da una tasa de detección confiable y un costo razonable. Por lo tanto, esta prueba puede reducir los tratamientos innecesarios cuando existan diagnósticos equivocados basados en otros métodos<sup>17</sup>.

Se concluye que la determinación de las concentraciones de creatinina en el flujo vaginal es una técnica diagnóstica útil para la RPM.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Marcellin L, Goffinet F. Are biological markers relevant for the diagnosis and the prognosis of preterm premature rupture of membranes (PPROM)? *Clin Chem Lab Med*. 2012;50:1015-9.
2. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes: Diagnosis and management. *Clin Perinatol*. 2004;31:765-82.
3. Dickinson F, Soltani H. Nitrazine yellow and pre-labour rupture of membranes. *Pract Midwife*. 2008;11:48-52.
4. Waters TP, Mercer B. Preterm. PROM: Prediction, prevention, principles. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54:307-12.
5. Leitich H, Kaidler A. Fetal fibronectin-how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG*. 2003;110(Suppl 20):66-70.
6. Ni CY, Jia WX, Yi WM, Feng LH, Yu LZ. Practicability of using vaginal fluid markers in detecting premature rupture of membranes. *Ann Clin Biochem*. 2003;40 Pt 5:542-5.
7. Li HY, Chang TS. Vaginal fluid creatinine, human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein levels for detecting premature rupture of membranes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2000;63:686-90.
8. Gurbuz A, Karateke A, Kabaca C. Vaginal fluid creatinine in premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;85:270-1.
9. Kafali H, Oksüzler C. Vaginal fluid urea and creatinine in diagnosis of premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;275:157-60.
10. Zanjani MS, Haghghi L. Vaginal fluid creatinine for the detection of premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38:505-8.
11. Kishida T, Hirao A, Matsuura T, Katamine T, Yamada H, Sagawa T, et al. Diagnosis of premature rupture of membranes with an improved alpha-fetoprotein monoclonal antibody kit. *Clin Chem*. 1995;41:1500-3.
12. Erdemoglu E, Mungan T. Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: Comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83:622-6.
13. Cooper AL, Vermillion ST, Soper DE. Qualitative human chorionicgonadotropin testing of cervicovaginal washings for the detection of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:593-6.
14. Shahin M, Raslan H. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: Prolactin, beta subunit of human chorionic gonadotropin, and alpha-fetoprotein. *GynecolObstet Invest*. 2007;63:195-9.
15. Tydén O, Eriksson U, Agren H, Berne C. Estimation of fetal maturity by amniotic fluid cytology, creatinine, lecithin/sphingomyelin ratio and phosphatidylglycerol. *Gynecol Obstet Invest*. 1983;16:317-26.
16. Oliveira FR, Barros EG, Magalhães JA. Biochemical profile of amniotic fluid for the assessment of fetal and renal development. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35:215-22.
17. Kim YH, Park YW, Kwon HS, Kwon JY, Kim BJ. Vaginal fluid beta-human chorionic gonadotropin level in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84:802-5.