

## ARTÍCULO ORIGINAL

## CREATININA EN FLUIDO VAGINAL COMO MARCADOR DIAGNÓSTICO DE LA RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS OVULARES

Melvin Navarro Díaz<sup>1</sup>, Priscilla Rojas Ulate<sup>2</sup>, Leondardo Orozco Saborío<sup>3</sup>, Carlos Pericón Navia<sup>4</sup>

## RESUMEN

## INTRODUCCIÓN

La ruptura prematura de membranas constituye una condición de difícil diagnóstico cuando la ruptura no es franca, condición que puede guiar a un inadecuado manejo de este grupo de pacientes. La determinación de creatinina en el lavado vaginal ha surgido como una posibilidad diagnóstica de esta patología obstétrica.

## OBJETIVO

Evaluar la medición de creatinina en el fluido vaginal como prueba diagnóstica de ruptura prematura de membranas.

## METODOLOGÍA

Se desarrolló un estudio de diagnóstico transversal, con un total de 181 pacientes las cuales fueron divididas en tres grupos: pacientes sin presencia de ruptura de membranas, pacientes con evidencia clínica de ruptura de membranas y pacientes con sospecha clínica de ruptura. Se midió la concentración de creatinina en el lavado vaginal de cada paciente y se evaluó la misma como prueba diagnóstica de ruptura de membranas por medio de la estimación de la curva ROC (Receiver Operating Characteristic).

## RESULTADOS

Las concentraciones medias de creatinina según grupo de comparación evidenciaron diferencias significativas en relación al grupo control (sin presencia de ruptura). La concentración de creatinina determinada en el lavado vaginal que evidenció mayor sensibilidad, especificidad fue de 0.11 mg/dl, con un valor predictivo negativo y positivo de 99,63% y 100% respectivamente.

## CONCLUSIÓN

La determinación de la concentración de creatinina en el lavado vaginal, evidencia utilidad clínica en el diagnóstico de ruptura prematura de membranas. La facilidad para su determinación la convierte en una alternativa factible para su implementación.

**Descriptor:** Creatinina, ruptura prematura de membranas, lavado vaginal

## ABSTRACT

## INTRODUCTION

Premature rupture of membranes is a condition difficult to diagnose when the rupture is not evident, this can lead to improper management of these patients. Creatinine determination in vaginal fluid has emerged as a diagnostic possibility for this obstetric pathology.

## OBJECTIVE

Evaluate creatinine measurement in vaginal fluid as a diagnostic test for premature rupture of membranes in comparison with its clinical determination.

## METHODS

A cross-sectional study was conducted with a total of 181 patients, which were divided into three groups: patients without evidence of ruptured membranes, patients with clinical evidence of rupture and patients with clinical suspicion of rupture. Creatinine concentration was measured in vaginal lavage of each patient and it was evaluated as a diagnostic test for rupture of membranes by estimating the ROC (Receiver Operating Characteristic) curve.

## OUTCOMES

Creatinine mean concentrations of each group showed significant differences from the control group. The creatinine concentration determined in vaginal lavage that showed higher sensitivity, specificity was 0.11 mg/dl, with a negative and positive predictive value of 99.63% and 100% respectively.

## CONCLUSION

The determination of creatinine concentration in vaginal fluid shows clinical useful evidence in the diagnosis of premature rupture of membranes. The ease of its determination makes it a feasible alternative for implementation.

**Keywords:** creatinine, premature rupture of membranes, vaginal douching.

La ruptura prematura de membranas (RPM) se produce en el 10% de todos los embarazos y aproximadamente 2-4 % de los embarazos de 36 o menos semanas, con complicaciones tales como infección y parto prematuro.<sup>1-3</sup> El diagnóstico es fácil cuando la ruptura es obvia, pero difícil cuando la ruptura es mínima. Un diagnóstico falso positivo puede conducir a una intervención inadecuada y un diagnóstico de falso negativo puede causar morbilidad tanto en la madre como

<sup>1,2</sup> Residente ginecología y obstetricia. Hospital de las Mujeres Dr. Adolfo Carit Eva (HOMACE).

<sup>3</sup> Asistente Servicio Ginecología, coordinador unidad de investigación HOMACE.

<sup>4</sup> Asistente del Servicio de Obstetricia (HOMACE).

el producto.<sup>4</sup> En la segunda mitad de la gestación, la mayor parte del líquido amniótico proviene de la micción de la orina fetal y contribuye significativamente a la formación de líquido amniótico en el tercer trimestre. La urea, la creatinina y el ácido úrico son los productos de desecho del feto que se excretan en alta concentración en su orina.<sup>4,6</sup>

A nivel internacional varios autores han hipotetizado que la creatinina en el flujo vaginal puede ser un marcador eficaz en el diagnóstico de RPM, debido a que otras pruebas como la estimación vaginal de prolactina, Alfa fetoproteína, di-amina oxidasa, gonadotropina coriónica humana y fibronectina fetal; han presentando inconvenientes, como baja sensibilidad y especificidad, alto costo o son invasivas.<sup>7-9</sup>

Tomando en cuenta que la determinación de creatinina en fluido vaginal se ha catalogado como un posible candidato para convertirse en una prueba estándar de oro para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas ovulares, y varios estudios concluyen que el análisis de creatinina en fluido vaginal, es más barato y más rápido que otros métodos con una mayor sensibilidad y especificidad para establecer un diagnóstico preciso;<sup>4,5,7,8</sup> se realizó un estudio transversal de diagnóstico en el servicio de obstetricia del Hospital de las Mujeres, con el objetivo de validar esta prueba en nuestro medio y determinar su utilidad y posible aplicación en la práctica clínica actual.

## MÉTODOS

Posterior a la aprobación del comité de ética del hospital de la mujeres Dr. Adolfo Carit Eva (HOMACE), se realizó un estudio transversal, con las mujeres embarazadas que consultaron en el Hospital por "salida de líquido vaginal" entre las 22 y 41 semanas de gestación, de acuerdo a la fecha de última regla confiable y cuando fue posible, de las mediciones ecográficas hechas en las primeras 13 semanas de embarazo.

Se incluyeron sólo a aquellas que de forma voluntaria dieron su consentimiento informado por escrito, y que no se evidenciara cualquier cantidad de sangrado vaginal ya sea de causa espontánea o traumática debido a la exploración con el espéculo. Se excluyeron también a las mujeres con presencia de cualquiera de las siguientes complicaciones prenatales: trastorno hipertensivo del embarazo, eclampsia, diabetes gestacional, restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento prematuro de placenta y placenta previa; mujeres que se realizaron duchas vaginales o tratamiento local por infección vaginal en las últimas 72 horas y con exploraciones vaginales recientes o relaciones sexuales (menos de 24 horas) antes de la toma de la muestra y presencia de embarazo múltiple.

Todas las participantes fueron sometidas a un examen con espéculo estéril y se buscó evidencia de salida de líquido amniótico con maniobra de Valsalva al toser.

Se incluyeron 181 mujeres divididas en tres grupos: mujeres con evidente salida de líquido fueron incluidas en el grupo A (diagnóstico clínico de RPM), n=60. Las mujeres con

salida dudosa de líquido fueron incluidas como grupo B (casos sospechosos pero no confirmados de RPM), n=61. Las mujeres embarazadas sin ningún tipo de queja ni complicaciones, es decir, aquellas que no expresan ningún síntoma o molestia que sugiera ruptura de membranas, fueron incluidas como grupo control o grupo C, n=60.

Para la obtención de la muestra de fluido vaginal se colocó un espéculo estéril en vagina, se procedió a irrigar el fondo de saco vaginal posterior con 5 ml de solución fisiológica estéril y posteriormente se aspiró el contenido con una jeringa seca, colocándolo en un tubo de ensayo y se envió inmediatamente al laboratorio clínico del hospital.

Se utilizó la metodología de Jaffe modificada o método del picrato alcalino que se basa en la reacción de la creatinina con el ácido pícrico en un medio alcalino para formar un complejo creatinina-picrato, lo cual causa un aumento en la absorción, directamente proporcional a la cantidad de creatinina en la muestra. Los resultados obtenidos se expresaron en mg/dl. La concentración de creatinina mínima detectable está establecida en 0,05 mg/dl.<sup>6,7</sup>

Una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) estableció un valor de corte óptimo de concentración. Los resultados fueron evaluados con un nivel de significancia de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

El promedio de edad gestacional fue de 34.0 (DE: 5.6) semanas para el grupo control, de 38.8 (DE: 2.5) semanas para el grupo con franca RPM y de 35.7 (DE: 3.7) semanas para el grupo con sospecha de ruptura.

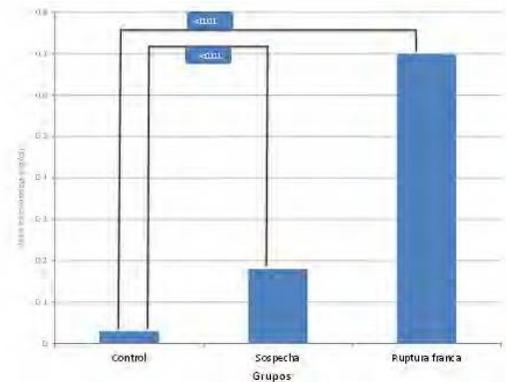
Con respecto a la edad materna se evidenció que fue de 26.6 (DE: 7.5) años para el grupo control, de 25.3 (DE: 6.2) años en el grupo con ruptura franca y de 25.6 (DE: 6.2) años para el grupo con sospecha de RPM.

Al evaluar la concentración media de creatinina en el lavado vaginal en los tres grupos bajo estudio, se evidenció que para el grupo control fue de 0.03 (DE: 0.03) mg/dl; un promedio de 0.70 (DE: 0.50) mg/dl en el grupo con ruptura de membranas franca y una concentración media de 0.18 (DE: 0.22) mg/dl en el grupo clasificado como sospechoso de ruptura de membranas.

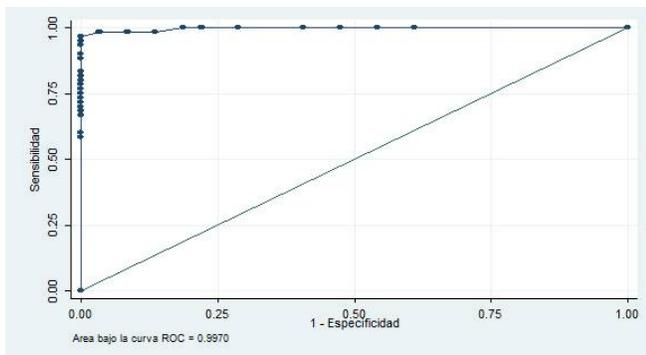
Al realizar la comparación de la concentración media de creatinina en el lavado vaginal del grupo con sospecha de ruptura prematura y del grupo con hidrorrea franca, en relación con el valor medio del grupo control, se evidenció que ambos grupos mostraron diferencias significativas ( $p < 0.01$ ). Figura 1 Al evaluar las diversas concentraciones de creatinina según los resultados, el análisis de la curva ROC evidenció que la concentración de creatinina mayor o igual a 0.11 mg/dl (Cuadro 1) contó con una sensibilidad del 96.67% y una especificidad del 100.00%, con un valor predictivo negativo y positivo de 99,63% y 100% respectivamente. El área bajo la curva ROC evidenció ser de 0.99 (IC95%:0.99-1.00). Figura 2

| Punto de corte para Creatinina | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | Casos Correctamente Clasificados (%) |
|--------------------------------|------------------|-------------------|--------------------------------------|
| ( >= 0 )                       | 100.00           | 0.00              | 50.42                                |
| ( >= .01 )                     | 100.00           | 38.98             | 69.75                                |
| ( >= .02 )                     | 100.00           | 45.76             | 73.11                                |
| ( >= .03 )                     | 100.00           | 52.54             | 76.47                                |
| ( >= .04 )                     | 100.00           | 59.32             | 79.83                                |
| ( >= .05 )                     | 100.00           | 71.19             | 85.71                                |
| ( >= .06 )                     | 100.00           | 77.97             | 89.08                                |
| ( >= .07 )                     | 100.00           | 81.36             | 90.76                                |
| ( >= .08 )                     | 98.33            | 86.44             | 92.44                                |
| ( >= .09 )                     | 98.33            | 91.53             | 94.96                                |
| ( >= .1 )                      | 98.33            | 96.61             | 97.48                                |
| ( >= .11 )                     | 96.67            | 100.00            | 98.32                                |
| ( >= .12 )                     | 95.00            | 100.00            | 97.48                                |
| ( >= .13 )                     | 93.33            | 100.00            | 96.64                                |
| ( >= .18 )                     | 90.00            | 100.00            | 94.96                                |
| ( >= .21 )                     | 88.33            | 100.00            | 94.12                                |

**Cuadro 1:** Evaluación de puntos de corte para creatinina en lavado vaginal para diagnóstico de RPM, según confirmación evaluación clínica. Hospital de las Mujeres, años 2012-2014. Fuente: Hoja recolección de datos.



**Figura 1.** Comparación de niveles medios de creatinina según grupos estudiados. Hospital de las Mujeres, años 2012-2014. Fuente: Hoja recolección de datos.



**Figura 2:** Curva de ROC de valoración de concentración de creatinina para el diagnóstico de RPM según valoración clínica. Hospital de las Mujeres, años 2012-2014.

**DISCUSIÓN**

Los resultados del estudio evidencian que la concentración de creatinina determinada en el lavado vaginal constituye una herramienta útil para diagnóstico de RPM, hallazgo que concuerda con lo descrito en diversos estudios realizados bajo una metodología similar y que la han destacado como una prueba simple, rápida y económica <sup>4, 6, 10</sup>

La prueba de creatinina en fluido vaginal presenta como limitante principal, el hecho de que su resultado puede verse alterado por la presencia de condiciones como sangrado vaginal, patología infecciosa vaginal, lavados o duchas vaginales, así como relaciones sexuales 24 horas antes de la toma de la muestra.

Conflicto de interés: No hay conflicto de interés por patrocinio alguno en este estudio.

Agradecimientos y colaboradores: Se agradece al servicio de obstetricia y emergencias del HOMACE.

**REFERENCIAS**

- Callaghan WM, MacDorman MF, Rasmussen SA, Qin C, Lackritz EM. The contribution of preterm birth to infant mortality rates in the United States. *Pediatrics*. 2006 Oct;118(4):1566–73.
- Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2004 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent Health Stat Natl Vital Stat Syst*. 2007 May 2;55(14):1–32.
- Modena AB, Kaihura C, Fieni S. Prelabour rupture of the membranes: recent evidence. *Acta Biomed Ateneo Parmense*. 2004; 75(Suppl 1):5–104.
- Kafali H, Oksüzler C. Vaginal fluid urea and creatinine in diagnosis of premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;275(3):157–60.
- Carrillo García H, Lucena C, Brito ML, Lara Croes A, Vásquez Estrella A. Rotura prematura de membranas: creatinina en fluido vaginal como marcador diagnóstico. *Rev Obstet Ginecol Venezuela*. 2006;66(3):145–9.
- Gurbuz A, Karateke A, Kabaca C. Vaginal fluid creatinine in premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2004; 85(3):270–1.
- 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 Chin Med J Free China Ed*. 2000;63(9):686–90.
- Gaucherand P, Guibaud S, Awada A, Rudigoz RC. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: fetal fibronectin, alpha-fetoprotein, diamino-oxydase. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1995;74(2):118–21.
- Esim E, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizglu B. Diagnosis of premature rupture of membranes by identification of beta-HCG in vaginal washing fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 107(1):37–40.
- Sekhvat L, Firouzabadi RD, Mojiri P. Practicability of vaginal washing fluid creatinine level in detecting premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286(1):25–8.