



PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



ORIGINAL

Utilidad de la medición de aminotransferasas en flujo vaginal para el diagnóstico de rotura prematura de membranas



D. Sánchez-Manares, E. Reyna-Villasmil*, J. Mejía-Montilla, N. Reyna-Villasmil, D. Torres-Cepeda, J. Santos-Bolívar y A. Fernández-Ramírez

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

Recibido el 12 de febrero de 2016; aceptado el 4 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 25 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Aminotransferasas;
Alaninoaminotransferasa;
Aspartatoaminotransferasa;
Rotura prematura de membranas;
Flujo vaginal

Resumen

Objetivo: Establecer la utilidad de la medición de aminotransferasas en flujo vaginal para el diagnóstico de la rotura prematura de membranas.

Material y métodos: Se seleccionaron 270 embarazadas que asistieron al Hospital Central «Dr. Urquinaona», Maracaibo, Venezuela. Los grupos consistieron en pacientes con rotura prematura de membranas (grupo A) y embarazadas con membranas íntegras (grupo B) como controles. Se evaluaron características generales, concentraciones de aminotransferasas en flujo vaginal y efectividad diagnóstica.

Resultados: La edad gestacional al momento de la determinación de las concentraciones de aminotransferasas en flujo vaginal fue 28.2 ± 7.2 semanas para el grupo A y 27.5 ± 7.3 semanas para el grupo B ($p = ns$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las otras características generales ($p = ns$). Las pacientes del grupo A mostraron concentraciones significativamente más altas de alaninoaminotransferasa y aspartatoaminotransferasa en flujo vaginal comparado con las embarazadas del grupo B ($p < 0.05$). La alaninoaminotransferasa presentó un área bajo la curva para discriminación de 0.88. Un valor de corte de 2 UI/L mostró sensibilidad del 82.9%, especificidad del 92.5%, valor predictivo positivo del 91.8% y valor predictivo negativo del 84.4%. La aspartatoaminotransferasa presentó un área bajo la curva para discriminación de 0.81. Un valor de corte de 13 UI/L evidenció sensibilidad del 60%, especificidad del 94%, valor predictivo positivo del 91% y valor predictivo negativo del 70.1%.

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

© 2016 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

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

KEYWORDS

Aminotransferases;
Alanine transferase;
Aspartate
transaminase;
Premature rupture of
membranes;
Vaginal fluid

Usefulness of measuring aminotransferases in vaginal fluid for diagnosing premature rupture of membranes

Abstract

Objective: To establish the usefulness of measuring aminotransaminases in vaginal fluid in the diagnosis of premature rupture of membranes.

Material and methods: A study was conducted on 270 pregnant women who were seen in obstetrics emergency department of the Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. They were divided into two groups, consisting of patients with premature rupture of membranes (group A), and pregnant women with intact membranes (group B) considered as controls. General characteristics, values of aminotransferases in vaginal fluid, and diagnostic efficacy were evaluated.

Results: Gestational age at the time of determining aminotransferases in vaginal fluid was 28.2 ± 7.2 weeks in group A, and 27.5 ± 7.3 weeks in group B ($P = ns$). There were no significant differences in other general characteristics ($P = ns$). Patients in group A showed significant higher concentrations of alanine transferase and aspartate transaminase in vaginal fluid compared with pregnant women in group B ($P < .05$). Alanine transferase showed an area under the curve value of 0.88. A cut-off point of 2 IU/L showed a sensitivity of 82.9%, specificity of 92.5%, positive predictive value of 91.8%, and negative predictive value of 84.4%. Aspartate transaminase showed an area under the curve value of 0.81. A cut-off point of 13 IU/L showed an area under the curve value of 0.96, with a sensitivity of 60.0%, specificity of 94.0%, positive predictive value of 91.0%, and negative predictive value of 70.1%.

Conclusions: Measurement of aminotransferases concentrations in vaginal fluid is a useful diagnosis tool for premature rupture of membranes.

© 2016 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El líquido amniótico cumple un papel importante en el desarrollo y bienestar fetal porque lo protege de traumatismos e infecciones, también sirve como reservorio de nutrientes, además, permite el desarrollo del sistema gastrointestinal, musculoesquelético y pulmonar¹. Es producto de la diálisis del suero materno a través de las membranas amnióticas que cubren la placenta y el cordón umbilical^{1,2}.

La rotura prematura de membranas (RPM) es definida como la salida de líquido amniótico por lo menos una hora antes de la aparición del trabajo de parto a cualquier edad gestacional. La RPM pretérmino es definida como la que ocurre antes de las 37 semanas de embarazo^{3,4}. La forma de presentación más común es presencia de líquido en vagina seguida por pérdida persistente e incontrolada, pero algunas pacientes reportan la pérdida de solo pequeñas cantidades en forma intermitente o sensación húmeda de la vulva. En la actualidad se describe que aproximadamente un 10% de todos los embarazos están complicados por RPM y un 25% ocurren en embarazos pretérminos, los cuales son responsables del 30% de los nacimientos pretérminos⁴.

La ausencia de una prueba no invasiva «ideal» para el diagnóstico de RPM ha llevado a la búsqueda de métodos alternativos. En este contexto, existen estudios relacionados con la detección de marcadores bioquímicos en el fluido vaginal, los cuales tienen altas concentraciones en el líquido amniótico y bajas en los fluidos vaginales. Estos marcadores incluyen gonadotropina coriónica humana, prolactina,

fibronectina fetal, alfafetoproteína diamino-oxidasa y proteína I de unión del factor de crecimiento similar a la insulina^{5,6}.

Las enzimas hepáticas como la alaninoaminotransferasa (ALT) y la aspartatoaminotransferasa (AST) son generadas por el feto y secretadas en el líquido amniótico y no existe relación entre sus concentraciones y las de las enzimas maternas⁷. Diferentes investigaciones^{7,8} han determinado las concentraciones de estas enzimas en el líquido amniótico, las cuales se incrementan con la edad gestacional. Sin embargo, existe escasa información disponible sobre las concentraciones de estas 2 enzimas en los fluidos vaginales y su utilidad en el diagnóstico de RPM. Por lo antes expuesto el objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de la medición de las concentraciones de aminotransferasas en flujo vaginal para el diagnóstico de la RPM.

Materiales y métodos

La investigación fue de tipo prospectiva y transversal, realizada en el Hospital Central «Dr. Urquinaona», Maracaibo, Venezuela entre enero del 2010 y diciembre del 2015. 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, muerte fetal intrauterina, enfermedades crónicas (hepatopatías, diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica o gestacional), diagnóstico de parto pretérmino, presencia de infección intrauterina (por ejemplo, corioamnionitis) o materna activa o infección vaginal, relaciones sexuales en las 48 h previas a la realización de la evaluación, neoplasias, enfermedades inmunológicas u obesidad. Asimismo, 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 líquido amniótico, 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 del primer trimestre) y concentraciones de aminotransferasas 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, 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. Se centrifugó la muestra de inmediato a 3,500 G por 10 min y fue almacenada a -80°C hasta que se determinó las concentraciones de aminotransferasas en forma cuantitativa. Para las mediciones de ALT y AST se utilizó un método absorbimétrico (Abbott, Abbott Park, Chicago, EE. UU.) con un autoanalizador, con una sensibilidad analítica de 0.1 UI/L y un coeficiente de variación inter- e intraensayo menor del 10%. Se analizaron todas las muestras de flujo vaginal en un mismo laboratorio usando la misma técnica.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio \pm desviación estándar. La prueba U de Mann-Whitney fue utilizada para comparar las variables continuas. La precisión de las concentraciones de aminotransferasas para el diagnóstico de RPM se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y razón de probabilidad. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte. Se consideró $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

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 ($n = 135$) 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 aminotransferasas en flujo vaginal fue de 28.2 ± 7.2 semanas para el grupo A, y 27.5 ± 7.3 semanas para el grupo B ($p = \text{ns}$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna ni en la frecuencia de paridad entre ambos grupos de tratamiento ($p = \text{ns}$).

Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones significativamente más altas de ALT y AST en flujo vaginal (4.2 ± 2.5 UI/L y 15.8 ± 7.3 UI/L, respectivamente) comparadas con las embarazadas del grupo B (0.9 ± 0.3 UI/L y 7.0 ± 4.3 UI/L, respectivamente; $p < 0.05$).

En la [figura 1](#) se muestra la curva receptor-operador para la precisión de las concentraciones de ALT y AST para el diagnóstico de RPM. La ALT presentó un valor de área bajo la curva para discriminación de 0,88 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.83-0.92). Un valor de corte de 2 UI/L mostró sensibilidad del 82.9% (IC del 95%, 75.5-88.8), especificidad del 92.5% (IC del 95%, 86.7-96.3), valor predictivo positivo del 91.8% (IC del 95%, 85.4-95.9), valor predictivo negativo del 84.4% (IC del 95%, 77.5-89.8) y una razón de probabilidad de 11.2. La AST presentó un valor de área bajo la curva para discriminación de 0.81 (IC del 95%, 0.76-0.87). Un valor de corte de 13 UI/L mostró sensibilidad del 60% (IC del 95%, 51.2-68.2), especificidad del 94% (IC del 95%, 88.6-97.4), valor predictivo positivo del 91% (IC del 95%, 83-96), valor predictivo negativo del 70.1% (IC del 95%, 62.8-76.7) y una razón de probabilidad de 10.1.

Tabla 1 Características generales

	Grupo A Casos ($n = 135$)	Grupo B Controles ($n = 135$)	P
Edad materna, años	28.2 ± 7.2	27.5 ± 7.3	ns
Edad gestacional al momento del examen, semanas	30.1 ± 1.8	30.2 ± 1.7	ns
Número de embarazos, n (%)			
0	50 (37)	56 (41.5)	
1	67 (49.6)	62 (45.9)	ns
2	18 (13.3)	17 (12.5)	

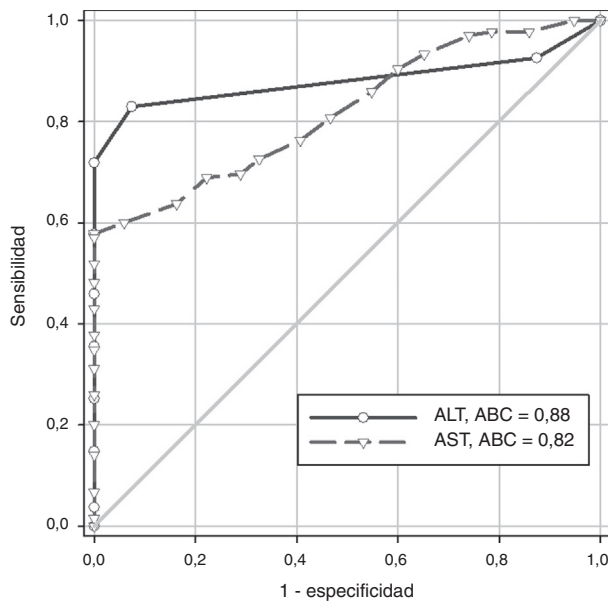


Figura 1 Curva operador-receptor para las concentraciones de aminotransferasas en flujo vaginal en el diagnóstico de rotura prematura de membranas.

Discusión

La RPM está asociada con morbilidad infecciosa materno-fetal e inminente parto pretérmino o a término. Por estas razones el diagnóstico correcto es muy importante. Los antecedentes de la paciente, el interrogatorio y el examen físico generalmente son suficientes para el diagnóstico del 90% de los casos en los que se sospecha RPM. En la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza por el método tradicional: presencia de líquido amniótico en el fondo de saco, arborización del líquido amniótico y prueba de nitrazina⁹.

Una técnica diagnóstica ideal debería ser aceptada tanto por las pacientes como por los médicos y debe ser apropiada, precisa y rápida. El uso de marcadores bioquímicos (alfa-fetoproteína, diamino-oxidasa, prolactina o fibronectina fetal en el fluido vaginal) parece ser un método alternativo razonable para el diagnóstico de RPM^{6,10}. Estos marcadores tienen ventajas y desventajas. Sin embargo, no han alcanzado la popularidad debido a la complejidad y costo de su determinación. Uno de los marcadores bioquímicos para el diagnóstico preciso son las enzimas propias del feto, ya que no requiere elementos diferentes a las pruebas habituales para el diagnóstico de enfermedades sistémicas, son de bajo costo y los resultados son rápidos.

El líquido amniótico en la segunda mitad del embarazo es producto de la orina fetal y una fuente adicional son las secreciones del tracto respiratorio y gastrointestinal^{11,12}. La evidencia muestra que la ALT y la AST en el líquido amniótico son producidas por el hígado fetal y es posible que luego de la rotura de las membranas, las aminotransferasas pasen del líquido amniótico hacia las secreciones vaginales^{7,8}.

A diferencia de estas investigaciones previas, los hallazgos de la presente investigación demuestran que las concentraciones de ALT y AST mostraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de estudios y mostraron ser útiles en el diagnóstico de RPM. Kale et al.¹³

encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de AST, pero no en las de ALT en las pacientes con RPM en comparación con el grupo control. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron del 91, 83, 80 y 93%, respectivamente. Asgharnia et al.¹⁴ reportaron de igual forma que solo las concentraciones de AST mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron del 82, 63, 69 y 78%, respectivamente.

Los resultados de esta investigación demuestran que la determinación de aminotransferasas en flujo vaginal es similar a otras pruebas para el diagnóstico de RPM. Se ha reportado que la efectividad de la prueba de cristalización de líquido amniótico tiene una sensibilidad del 62% y una especificidad del 96%¹⁵. Sin embargo, para realizar la prueba de cristalización se necesita un microscopio y personal con experiencia para la interpretación de la prueba. También se han evaluado otras sustancias como creatinina y deshidrogenasa láctica en flujo vaginal. La sensibilidad y especificidad de la creatinina en el diagnóstico de RPM fue del 72 y 35%, respectivamente. Ambos valores son menores a los reportados en esta investigación. La medición de deshidrogenasa láctica presentó un valor de sensibilidad del 85% similar al de las aminotransferasas, con una especificidad menor (80%)^{16,17}.

En la presente investigación un valor de corte para la ALT de 2 UI/L y para la AST de 13 UI/L permiten identificar un elevado porcentaje de pacientes con RPM y el alto valor predictivo negativo de ambas determinaciones puede limitar las intervenciones y tratamientos innecesarios en las embarazadas. Otra ventaja es que para su determinación no se necesitan instrumentos especiales y las pruebas para determinación de las enzimas hepáticas están disponibles en todos los hospitales y se puede realizar fácilmente.

La presencia de estas diferencias se debe probablemente a diferentes razones: diferencias en el número de pacientes seleccionadas o la selección de pacientes con sangrado genital incluidas en algunos informes. Como es conocido, los valores de corte varían en forma significativa en relación con el número de la muestra. También, los valores de aminotransferasas se modifican dependiendo del método de determinación al igual que en el momento que se produce la RPM (segundo o tercer trimestre)^{13,14,18}.

Conclusión

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

- Joyce EM, Moore JJ, Sacks MS. Biomechanics of the fetal membrane prior to mechanical failure: Review and implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;144 Suppl 1:S121-7.

2. Brace RA, Cheung CY. Regulation of amniotic fluid volume: Evolving concepts. *Adv Exp Med Biol.* 2014;814:49–68.
3. Mateus J, Fox K, Jain S, Jain S, Latta R, Cohen J. Preterm premature rupture of membranes: Clinical outcomes of late-preterm infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2010;49:60–5.
4. Yu H, Wang X, Gao H, You Y, Xing A. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: A retrospective review. *Biosci Trends.* 2015;9:35–41.
5. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi L, Ozkinay E. The value of the insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;121:159–63.
6. 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. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;63:195–9.
7. Smolarczyk R, Wójcicka-Jagodzińska J, Romejko E, Czajkowski K, Piekarski P, Teliga-Czajkowska J, et al. Evaluation of fetal condition in pregnancy complicated by hypertension—biochemical assessment of amniotic fluid. II. Enzymes. *Ginekol Pol.* 1996;67:598–602.
8. Kuczyńska-Sicińska J, Wójcicka-Jagodzińska J, Romejko E, Smolarczyk R, Siekierski BP, Chodzińska B. Biochemical studies of the amniotic fluid in arterial hypertension in relation to intrauterine growth retardation. I. Parameters of the proteins, lipids, enzymes and renal maturity. *Ginekol Pol.* 1989;60:266–70.
9. Mariona FG, Cabero L. Are we ready for a new look at the diagnosis of premature rupture of membranes? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:403–7.
10. Ruanphoo P, Phupong V. Evaluation of the performance of the insulin-like growth factor-binding protein-1/alpha-fetoprotein test in diagnosing ruptured fetal membranes in pregnant women. *J Perinatol.* 2015;35:558–60.
11. Talabani H, Dreux S, Luton D, Simon-Bouy B, le Fiblec B, Col JY, et al. Fetal anal incontinence evaluated by amniotic fluid digestive enzyme assay in myelomeningocele spina bifida. *Pediatr Res.* 2005;58:766–70.
12. Klein JD, Fauza DO. Amniotic and placental mesenchymal stem cell isolation and culture. *Methods Mol Biol.* 2011;698:75–88.
13. Kale E, Kuyumcuoğlu U, Kale A, Güzel AI, Canoruc N. A new and practical aspartate aminotransferase test in vaginal washing fluid for the detection of preterm premature rupture of membranes. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24:425–8.
14. Asgharnia M, Mirblouk F, Salamat F, Ashrafkhani B, Dirbaz Z. Predictive value of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels in vaginal fluid for the diagnosis of premature rupture of membranes. *Iran J Reprod Med.* 2014;12:269–74.
15. Ruanphoo P, Phupong V. Evaluation of the performance of the insulin-like growth factor-binding protein-1/alpha-fetoprotein test in diagnosing ruptured fetal membranes in pregnant women. *J Perinatol.* 2016;36:77–8.
16. Kariman N, Afrakhte M, Hedayati M, Fallahian M, Alavi Majd H. Diagnosis of premature rupture of membranes by assessment of urea and creatinine in vaginal washing fluid. *Iran J Reprod Med.* 2013;11:93–100.
17. Magloire LK, Buhimschi CS, Pettker CM, Sfakianaki AK, Hamar BD, Bhandari V, et al. Lactate dehydrogenase isoform activity mapping in patients with intra-amniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1045–52.
18. Bahasadri S, Kashanian M, Khalili S. Evaluation of vaginal fluid β -human chorionic gonadotrophin for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39:777–82.