

## Artículo Original

# Prolactina y aspartato aminotransferasa en el lavado vaginal como método diagnóstico de ruptura prematura de membranas

Laura J. Góngora-Meléndez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médico Gineco-Obstetra. Hospital General Agustín O'Horán. Mérida, Yucatán, México

### RESUMEN

**Introducción:** La ruptura prematura de membranas (RPM) ocurre en el 10% de las gestaciones. El diagnóstico de la RPM es importante debido a su impacto en los resultados del embarazo. El objetivo de este estudio fue determinar valor diagnóstico de prolactina y del aspartato aminotransferasa (AST) en el lavado vaginal como método útil para el diagnóstico de RPM. **Material y métodos:** 125 embarazadas de 26-42 semanas con historial de salida de líquido trasvaginal, se realizó a todas cristalografía y valsalva, diagnosticando 95pacientes con RPM y 30 sin RPM. En cada grupo se determinó la prolactina y AST en el lavado vaginal. Se utilizó Prueba de t-Student para comparar variables numéricas, así la curva ROC para determinar valor de corte ( $p < 0.05$ , IC: 95%). **Resultados:** 76% de pacientes fueron diagnosticadas con la prueba de cristalografía y maniobra de valsalva. Para el diagnóstico de RPM el mejor punto de corte de prolactina: 3.97ng/dl y para el AST: 3.15U/l. El porcentaje de pacientes diagnosticadas con niveles de prolactina y AST fueron del 76%. Para prolactina se halló una sensibilidad 98.9%, especificidad 100%, VPP 100% y VPN 96.7%. Para AST se halló una sensibilidad 95.8%, especificidad 63.3%, VPP 89.2% y VPN 82.6%. **Conclusiones:** La presencia de prolactina y AST son métodos diagnósticos con buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de RPM. La prolactina en nuestro estudio resulto la prueba de más alta especificidad, la cual no se modifica con la edad gestacional, incluso en prematuros de <35 SDG.

**Palabras clave:** ruptura prematura de membranas, prolactina, aspartato aminotransferasa, lavado vaginal.

### SUMMARY

**Introduction:** Premature rupture of membranes (RPM) occurs in 10% of gestations. The diagnosis of RPM is important because of its impact on pregnancy outcomes. The objective of this study was to determine the diagnostic value of prolactin and aspartate aminotransferase (AST) in vaginal lavage as a useful method for the diagnosis of RPM. **Material and methods:** 125 pregnancies of 26-42 weeks with history of transvaginal fluid outflow were performed on all crystallography and valsalva, diagnosing 95 patients with RPM and 30 without RPM. In each group, prolactin and AST were determined in vaginal lavage. Student's t-test was used to compare numerical variables, as well as the ROC curve to determine cutoff value ( $p < 0.05$ , CI: 95%). **Results:** 76% of patients were diagnosed with the crystallography test and valsalva maneuver. For the diagnosis of RPM, the best prolactin cut-off point: 3.97ng / dl and for AST: 3.15U / l. The percentage of patients diagnosed with prolactin and AST levels was 76%. For prolactin, a sensitivity of 98.9%, 100% specificity, 100% VPP and 96.7% NPV was found. For AST, sensitivity was 95.8%, specificity 63.3%, PPV 89.2% and VPN 82.6%. **Conclusions:** The presence of prolactin and AST are diagnostic methods with good sensitivity and specificity for the diagnosis of RPM. Prolactin in our study resulted in the highest specimen test, which does not change with gestational age, even in preterm infants <35 SDG.

**Key words:** premature rupture of membranes, prolactin, aspartate amnotrasferase, vaginal lavage.

**Autor de correspondencia:** Laura Jimena Góngora Meléndez, correo electrónico: gomlaurita@gmail.com

Fecha de Recepción: 17 de octubre de 2017

Fecha de Aceptación: 30 de diciembre de 2017

## Introducción

La ruptura prematura de membranas (RPM) se define como la pérdida de solución de continuidad de las membranas corioamnióticas por encima de la semana 20 de la gestación (1,2). Es un problema de salud pública, ya que es la principal causa de parto pretérmino, misma que en nuestro país es la primera causa de mortalidad neonatal.

La ruptura prematura de membranas (RPM) ocurre en el 10% de las gestaciones (1, 2, 3). Alrededor de 8% de los embarazos a término, experimentarán una RPM espontánea previo al inicio de la actividad uterina y 2 a 4% de los embarazos pretérmino (2). La RPM, asociada con resultados adversos a largo plazo, maternos y perinatales; entre los maternos están: las infecciones postparto, sepsis (0,8%), corioamnionitis (13-60%), endometritis posparto (2-13%) y muerte (0.14%) (4, 5). Dentro de las complicaciones neonatales: sepsis neonatal (2 a 20%), prematuridad, síndrome de dificultad respiratoria, depresión neonatal, prolapso de cordón, desprendimiento prematuro de placenta (4 a 12%), presentaciones distócicas y compresión funicular por oligohidramnios (1, 6-8).

El tradicional estándar de oro para el diagnóstico de RPM es la cristalografía, mínimamente invasiva, depende de la habilidad del clínico de documentar dos signos en el examen estéril con espéculo: visualización de acúmulo de líquido en el saco posterior de la vagina, o descarga de líquido proveniente de orificio cervical, y la formación de helechos en el examen microscópico, la cristalografía tiene una sensibilidad del 96% (1,2, 9). Los falsos negativos (5 a 10%) pueden ocurrir por contaminación con sangre, moco cervical, semen o huellas digitales en la laminilla (1,2).

Otros métodos utilizados para el diagnóstico de RPM son el análisis de pH vaginal, la identificación de células naranjas a la tinción con sulfato de azul de nilo, la coloración de las células fetales mediante cloruro de pinaciano, así como el método más nuevo el AmniSure® es un dispositivo que se basa en inmunocromatografía. Se utilizan tres anticuerpos monoclonales en la

prueba para detectar alfa microglobulina placentaria tipo 1 (PAMG-1); se reporta sensibilidad de 99% y especificidad de 99% (1, 10). Estos métodos cuentan con la desventaja de que la mayoría presenta resultados cualitativos dicotómicos y operador dependiente, así como otros son invasivos y muy costosos, no disponibles aún en México.

El uso de marcadores bioquímicos parece representar un método alternativo razonable para el diagnóstico. Se han propuesto diversas pruebas bioquímicas en fluidos cérvico-vaginales; estas pruebas incluyen la medición de prolactina, creatinina,  $\alpha$ -fetoproteína, oxidasa diamina, factor de crecimiento insulínico de unión proteína 1 (IGFBP1), gonadotropina coriónica humana y fibronectina fetal. Todas estas pruebas tienen ventajas e inconvenientes (10, 11).

La prolactina (PRL) es una hormona conformada por una única cadena polipeptídica que consta de 199 aminoácidos que se produce por la hipófisis anterior bajo el control del hipotálamo, en condiciones normales una mujer no embarazada cuenta con una concentración en sangre de 1,9 - 25 ng/mL. Desde la semana 18 de la gestación aparecen en la hipófisis fetal las células productoras de prolactina, y a partir de semana 21 las concentraciones en suero de esta hormona aumentan de manera significativa. En el recién nacido, la prolactina es 10 veces mayor que la observada en el adulto, la cual declina en los tres primeros meses. Durante el embarazo aumenta de manera constante en la sangre materna hasta aproximadamente 10 veces el valor previo a la gestación. La prolactina de líquido amniótico es de cinco a diez veces mayor que la del nivel sanguíneo (12, 13-16).

La determinación cuantitativa de prolactina en el lavado vaginal, es un marcador útil como diagnóstico de la RPM. Un estudio realizado por Buyukbayrak et al. (2004), con embarazadas con historial de salida de líquido, determinó la efectividad de la prolactina en el lavado vaginal, para el diagnóstico de RPM, reportó una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo 95%, 78% y 93%, 84%,

respectivamente, con un valor corte de prolactina 30 $\mu$ U/ml (1.41ng/dl) (15).

En la investigación realizada por Shahin y Raslan (2007), se encontró un valor de corte para la prolactina de 20.2 $\mu$ U/ml (0.94ng/dl) con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, negativo y eficacia fueron: 70%, 76%, 71.7%, 74.5%, y 73%, respectivamente (17). En Turquía se estudiaron 60 pacientes de entre 11 a 40 semanas de gestación; mediante inmunoensayo quimioluminiscente determinaron las concentraciones de prolactina en lavado vaginal como método diagnóstico de RPM en el cual se encontró una sensibilidad 95%, especificidad 78%, valor predictivo positivo 84% y negativo 93% (16). Otro estudio, en el 2012, con 118 pacientes entre 20 a 41 semanas con historial de fuga de líquido amniótico determinó el poder diagnóstico de la prolactina en el lavado vaginal, con valor corte 9.50 $\mu$ U/ml (0.446ng/dl), resultando una sensibilidad 87.3%, especificidad de 75.0%, valor predictivo positivo 75.8%, negativo 86.5% y exactitud de 83.3% (16,17)

Las enzimas hepáticas como la AST (aspartato aminotransferasa) y ALT (alanino aminotransferasa) son generadas por el feto y se secretan en el líquido amniótico, las enzimas maternas no atraviesan la barrera útero-placentaria. La concentración de AST y ALT en el líquido amniótico es directamente proporcional con la edad gestacional (18, 19). La concentración de estas enzimas en el líquido amniótico se ha demostrado en otros estudios. En 2008 se realizó un estudio el cual comparaba los resultados de concentración AST y ALT en el lavado vaginal como método diagnóstico de RPM, para el procesamiento de las muestras utilizaron método colorimétrico; resultando el nivel de ALT vaginal no significativo estadísticamente, pero el nivel AST en el lavado vaginal fue significativo en el grupo de RPM. El valor corte AST en la predicción de RPM se calculó como 3U/l la sensibilidad de 91%, especificidad de 83% y valores predictivos positivo de 93% y negativo 80 %. (18) Otro estudio reciente del 2014 describe un punto de corte óptimo de AST para el diagnóstico de RPM

de 4.5U/l, sensibilidad de 82.4%, especificidad de 63.5%, valores predictivos positivo 69.32% y negativo 78.33% (19).

Se trata de un estudio realizado para evaluar el uso de prolactina y de aspartato aminotransferasa en el lavado vaginal como método útil para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas.

### Material y Método

Estudio observacional, transversal, analítico y prospectivo, que se realizó durante los meses de Septiembre 2015 a Febrero de 2016, en pacientes sanas con historial de salida de líquido transvaginal, en las semanas 26-42 de embarazo, que acudieron al servicio de valoraciones de tococirugía del Hospital General "Dr. Agustín O'Horán", de la Ciudad de Mérida, de la Secretaría de Salud del Estado de Yucatán.

A las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: embarazo único de 26-42 semanas de gestación, con historia de fuga o pérdida evidente de líquido transvaginal, que firmaron el consentimiento informado, con producto viable sin anomalías congénitas. Se excluye: inserciones anómalas de la placenta, coito y/o medicación vaginal en las 48 hrs previas a la toma de la muestra y la presencia de sangrado transvaginal o meconio en vagina.

Por medio de un cálculo probabilístico se determinó el tamaño de muestra del estudio teniendo en cuenta cantidad de mujeres embarazadas que acuden a tococirugía con características previamente determinadas en un mes y la prevalencia nacional, se obtuvo un total de 125 pacientes, para alcanzar el nivel de confianza de 95% y el nivel de error de 5% deseado.

Las pacientes fueron sometidas a un interrogatorio clínico completo, con especial énfasis en antecedentes de anomalías fetales ya diagnosticadas, pérdidas transvaginales hemáticas o no, así como medicación vaginal o actividad sexual en las últimas 48 hrs. Posteriormente, ya en la mesa de exploración, se les realizó un examen físico completo, con especial énfasis lo ginecobstétrico, corroborando la vitalidad fetal y actividad uterina. Así como se

eliminaron pacientes que solicitaron su alta voluntaria y las que no aceptaron la exploración física o demás intervenciones.

Durante la exploración genital y para la obtención del flujo vaginal se colocó un espejo estéril en vagina para visualización directa del cérvix, salida de líquido proveniente de cavidad uterina, sangrado, datos de infección, lesiones en pared vaginal o acúmulo de líquido en fondo de saco vaginal. En caso de no visualizarse líquido amniótico en el fondo de saco, se solicitó a la paciente realizar una maniobra de Valsalva, para evidenciar la salida de líquido amniótico a través del canal cervical.

Se realizaron tomas para cristalografía, con una muestra de fondo de saco vaginal con un hisopo, la cual se extendió en laminillas, la cual se dejó secar completamente para posteriormente observar en el microscopio (en aumento de 10x) y determinar si estaba presente o no la formación de helechos.

A todas las pacientes se les realizó un lavado vaginal con 3 cc de agua inyectable estéril, usando una jeringa de 10 cc, la cual se vertió en fondo de saco vaginal posterior, al minuto se recuperó el líquido y se depositó en un tubo de ensayo estéril, tapado y etiquetado con el nombre de la paciente, la fecha y el estudio solicitado. El tubo se envió de inmediato a laboratorio del Hospital para su correcto procesamiento y determinación de prolactina y AST.

En el laboratorio, la muestra de prolactina se centrifugó a 1500 rpm por 3 minutos, siendo procesada por el método de inmunoensayo quimioluminiscente con el equipo Dx I800. Los resultados se expresaron de manera cuantitativa en ng/ml.

La muestra de AST se centrifugó a 3500 rpm por 10 minutos, posteriormente fue procesada por el método colorimétrico con el equipo DxC 800, los resultados se expresaron de manera cuantitativa en UI/l. Todas las muestras de líquido fueron tomadas utilizando la misma técnica y por el Investigador responsable, con el objetivo de eliminar diferencias en el muestreo. Asimismo, el procesamiento de las mismas se llevó a cabo en

el laboratorio del Hospital General “Dr. Agustín O’Horán”.

Los datos se capturaron en Excel de Office 2013. Se realizó el análisis estadístico en el programa estadístico SPSS versión 22, por medio del cual se obtuvieron medidas de tendencia central y desviación estándar, se utilizó Prueba de t-Student para comparar variables numéricas. La precisión de la prolactina en el lavado vaginal como método diagnóstico de RPM se presenta en función de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo; se repetirá el procedimiento para resultado del AST. También se utiliza la curva ROC para determinar el mejor valor de corte y los valores predictivos positivo y negativo, considerando como significativo una  $p < 0.05$ , con un índice de confiabilidad de 95%.

El Comité de Ética e Investigación del Hospital General “Dr. Agustín O’Horán” autorizó la realización del estudio comparativo de prueba diagnóstica antes mencionado de acuerdo a la Ley General de Salud.

### Resultados

Con el objetivo de determinar la presencia de prolactina y AST en el lavado vaginal como métodos diagnósticos de RPM, se estudiaron 129 muestras de mujeres sanas con historial de salida de líquido transvaginal de la unidad de toco del Hospital O’Horán. De las 129 se eliminaron 3 por haber sufrido contaminación con sangre y una por quedar fuera del rango de semanas de gestación que se definió como uno de los criterios de inclusión.

Del total de 125 mujeres incluidas con edades entre 14-41 años de edad, una media de edad en años de  $23.43 \pm 5.8$ , se encontraron 28.6% (36/125) del total de la muestra correspondiente a población adolescente con una edad  $\leq 19$  años, así como con un 70.6% (89/125) población adulta con una edad  $\geq 20$  años.

El rango de edad gestacional en este estudio fue de 26 a 41.1 semanas con media de  $36.70 \pm 3.6$  semanas. Se encontrando un 61.9% (78/125) de las embarazadas con historial de salida de líquido incluidas en el estudio contaba con producto a término. Tabla 1.

**Tabla 1.** Frecuencias edad gestacional en rango de edad según OMS

	Rango SDG	Frecuencia	Porcentaje
<b>Prematuros extremo</b>	<28	4	3.2
<b>Muy prematuro</b>	28 a <32	9	7.1
<b>Prematuro tardío</b>	32 a <37	30	23.8
<b>Término</b>	37 a <41	78	61.9
<b>Postérmino</b>	≥41	4	3.2
<b>Total</b>		125	100

De la muestra, 125 pacientes fueron confirmadas 95 (76%) embarazadas como ruptura prematura de membranas (RPM) mediante cristalografía positiva y diagnóstico clínico de salida positiva de líquido a la maniobra de valsalva, siendo eliminadas del estudio las pacientes con valsalva dudoso. Las otras 30 (24%) embarazadas resultaron con ambas pruebas negativas, descartándose la ruptura prematura de membranas (sin RPM). Se compara edad materna y edad gestacional de los grupos con RPM y sin RPM, con T-Student con un valor de corte para significancia de  $p < 0.005$ . No se encontró con diferencia estadística en la edad materna en ambos grupos ( $p = 0.357$ , IC=95%), sin embargo con respecto a la edad gestacional se hallaron embarazadas con mayor número de semanas y RPM, que con respecto al grupo sin RPM, con significancia estadística ( $p = 0.000$ , IC=95%). Tabla 2.

**Tabla 2.** Características demográficas

	RPM (n=95)X±SD	Sin RPM (n=30) ±SD	Valor-p
<b>Edad</b>	23.71±6.06	22.57±5.17	0.357
<b>Semanas de gestación</b>	37.47±2.97	34.28±4.53	0.000

\*La diferencias entre grupo fue realizada con la prueba T-Student

Se encontró en una concentración media de 113.24 ng/dl ± 75.34 de prolactina en las

pacientes con ruptura membranas diagnosticadas, esto fue significativamente mayor a las no presentaron ruptura con una  $p < 0.000$ . Tabla 3

**Tabla 3.** Niveles prolactina en lavado vaginal

	RPM (n=95)X±SD	SIN RPM (n=30) ±SD	Valor - p
<b>Prolactina (ng/dl)</b>	113.24±75.34	0.49±0.63	0.000

Con respecto a la medición de aspartato aminotransferasa (AST) en lavado vaginal se encontró una diferencia significativa entre las embarazadas que fueron diagnosticadas con ruptura prematura de membranas y las que no tuvieron RPM con una  $p < 0.000$ , con una media de 15.84± 14.97 UI/l para las pacientes con RPM. Tabla 4.

**Tabla 4.** Niveles de aspartato aminotransferasa en el lavado vaginal.

	RPM (n=95)X±SD	SIN RPM (n=30) ±SD	Valor - p
<b>AST UI/l</b>	15.84±14.97	3.64±3.59	0.000

\*La diferencias entre grupo fue realizada con la prueba T-Student

Se utilizó la curva ROC para la precisión diagnóstica de la prolactina en el lavado vaginal para el diagnóstico de RPM. Un punto de corte de 3.97ng/dL presentó un valor para el área debajo de la curva de 0.994, con una sensibilidad de 98.9%, especificidad de 100% con índice de confiabilidad del 95%; con un valor predictivo positivo de 100% y negativo de 96.7% con índice de confiabilidad del 95%. Figura 1.

Se detectó con prolactina positiva en el lavado vaginal un total de 94 embarazadas con RPM del total de 95 diagnosticadas, correspondiente a un 98.94%. Tabla 5.

**Tabla 5.** Embarazadas diagnosticadas con ruptura prematura de membranas con prolactina como prueba diagnóstica.

Prolactina	Diagnóstico de RPM		
	Positiva	Negativa	Total
<b>Positiva</b>	94	0	94
<b>Negativa</b>	1	30	31
<b>Total</b>	95	30	125

Se determinó el punto corte de AST como prueba diagnóstica de RPM en el lavado vaginal de igual forma con la utilización curva ROC, hallando valor de corte de 3.15 UI/l, con un área bajo de la curva de 0.868, con una sensibilidad de 95.8%, especificidad de 63.3%, con un valor predictivo positivo de 89.2% y negativo de 82.6%, con un índice de confiabilidad del 95%. Figura 1.

Se detectó con AST positiva en el lavado vaginal un total de 91 embarazadas con RPM del total de 95 diagnosticas, correspondiente a un 86.4%. Tabla 6.

**Tabla 6.** Embarazadas diagnosticadas con ruptura prematura de membranas con aspartato aminotransferasa como prueba diagnóstica.

AST	Diagnóstico de RPM		
	Positiva	Negativa	Total
<b>Positiva</b>	91	11	102
<b>Negativa</b>	4	19	23
<b>Total</b>	95	30	125

### Discusión

Se obtuvo en este estudio un punto de corte óptimo de la prolactina para el diagnóstico de la ruptura prematura de membranas (RPM) de 3.97 ng/dl. El valor obtenido fue significativamente más elevado que en los reportado en estudios previos. Estas diferencias quizá puedan ser explicadas por varios factores, en primer lugar nuestra muestra fue más alta de más de 100 pacientes que en los estudios previos. Así mismo cabe destacar que el valor promedio de la prolactina fue muy elevado de aproximadamente 113  $\pm$  75.34, sin embargo al analizar la sensibilidad y especificidad se halló un punto de corte muy parecido a los reportado por

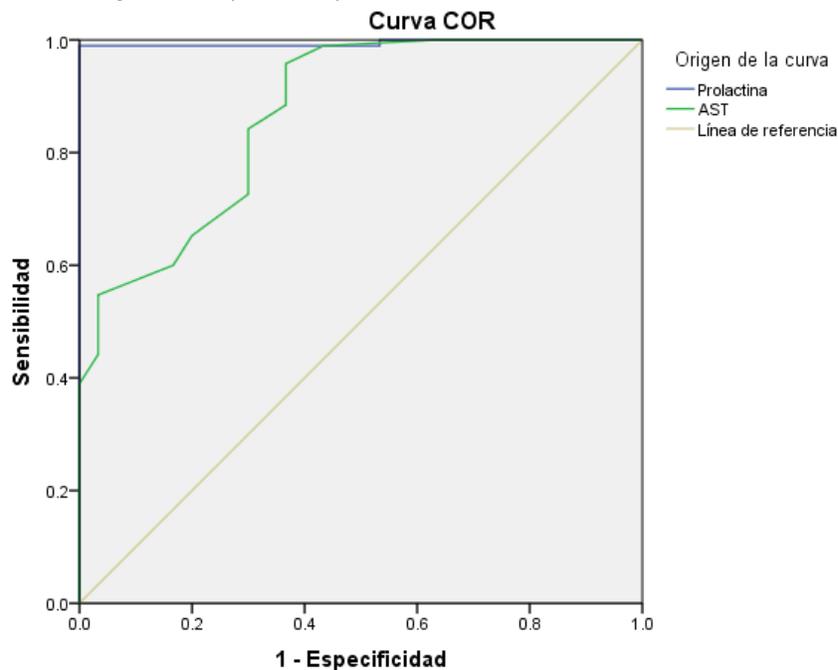
Shahin y Raslan (2007), Buyukbayrak y col (2004) y Focas (1989) (15, 16, 20).

Hay que considerar también que nuestro estándar de oro fue la cristalografía y esta prueba es una prueba de aspecto cualitativo dicotómico, es decir basta la presencia de un factor para hacerla positiva, y en la prueba de prolactina se obtienen valores numéricos y el punto de corte comparado con la desviación estándar es tan bajo que la especificidad es muy alta, es decir un 100% y un VPP como es de esperarse del 100%.

A diferencia de la prolactina en el lavado vaginal, la AST mostró valores promedio similares con lo reportado en la literatura ya que se halló un valor promedio de 15.84U/l  $\pm$  14.97, esto fue muy parecido a lo que Kale y cols (2008) donde el valor promedio fue de 14.4U/l  $\pm$  7.8 y fue estadísticamente significativo más elevada en las pacientes con ruptura prematura de membranas, donde el grupo control mostró solo 3.08  $\pm$  7.8, en nuestro estudio se halló un valor de 3.64  $\pm$  3.59 en el grupo control. Asgarhania (2014) de igual manera reporta un nivel promedio de AST de 12.77U/l en el grupo de ruptura prematura de membranas y 6.91U/l en el grupo control (19).

Con respecto al punto de corte óptimo de la AST para el diagnóstico de RPM en este estudio se halló un valor de 3.15U/l como el mejor balanceo entre sensibilidad y especificidad, en el estudio de Maryan y cols (2014) fue de 4.5U/l (19). En cuanto a la sensibilidad en nuestro estudio se obtuvo una sensibilidad del 95.8% y una pobre especificidad del 63.3% con un VPP de 89.2% y un VPN del 82.6%, a diferencia del estudio de Ebru (2008) donde la sensibilidad reportada fue del 91% y una especificidad del 83%, un VPP de 80% y un VPN del 93% y en el estudio de Maryan donde se obtuvo un valor de 82.4%, 63.5%, 69.3% y 78.3% en los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN respectivamente (18, 19).

Como se puede notar los niveles de AST en el lavado vaginal no son óptimos para el diagnóstico, debido a sus pobre especificidad, a diferencia de la presencia de prolactina, sin embargo juntos su potencia se aumenta y mejoran los niveles de sensibilidad llegando a

**Figura 1.** Curva de eficacia diagnóstica de prolactina y AST.

Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

valores cercanos al 97.35% con una leve disminución de la especificidad de 81.65%, con lo cual se mejora la precisión en el diagnóstico de la RPM.

Merece atención especial que la prolactina es la prueba que más alta especificidad ha mostrado en varios estudios y esto fue compatible con lo hallado en el nuestro, es decir que esta prueba determina de forma precisa que si estamos ante una RPM y esta no se modifica con la edad gestacional, es decir incluso en prematuros de menos de 35 SDG se mantiene esta alta especificidad.

Es necesario en el futuro realizar más estudios con cohortes de pacientes más grandes y considerar el costo beneficio de este estudio, ya que la cristalografía es un estudio muy económico pero que sin embargo requiere del uso de un microscopio y que el personal este entrenado en el reconocimiento de los patrones visuales, en donde puede estar cuestionado la objetividad ya que es una interpretación operador dependiente y es cualitativa, situación muy diferente a los valores numéricos y objetivos que se obtiene con las pruebas de AST y Prolactina en el lavado vaginal.

### Conclusiones

La presencia de prolactina y aspartato aminotransferasa son métodos diagnósticos con buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de RPM. La prolactina en nuestro estudio resulto la prueba de más alta especificidad, la cual no se modifica con la edad gestacional, incluso en prematuros de menos de 35 SDG.

### Referencias

1. Cuhninghan F, Gant F, Leveno J. Williams obstetrics. 23ed New York: McGraw-Hill 2010.p 177.
2. Ayala Méndez JA, Romero Arauz JF, Álvarez Jiménez G, Ramón León JC. Manejo de la ruptura prematura de membranas pre término. COMEGO 2010.pp 171-196.
3. Ortiz F, Gómez Y, Valenzuela I, González A, Quevedo E, Osuna I. Factores sociodemográficos y obstétricos asociados con rotura prematura de membranas. Ginecol Obstet Mex 2008;76:468-75
4. Gutierrez-Munares ME, Martinez-Pariona PE, Apaza-Rodrigo JH. Frecuencia de los factores de riesgo obstétricos en la ruptura prematura

- de membranas pretermino, Hospital Regional de Ayacucho, Perú. *Rev méd panacea*.2014; 4:70-73.
5. García-de la Torre JI, Delgado-Rosas A, González-Cantú G. Frecuencia de corioamnionitis histológica en pacientes con ruptura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex* 2014; 82:791-795.
  6. Vargas K, Vargas Carla. Ruptura prematura de membranas. *Rev Med Costa Rica y Centroamérica LXXI*. 2014; (613): 719 – 723.
  7. Mohamed R, Rashed R, Hassanein R, Oun A, Abdel-Maksoud Sahar. Vaginal Fluid Creatinine versus Human Chorionic Gonadotropin for Diagnosis of Premature Rupture of Membranes. *Journal of American Science* 2015;11
  8. García-de la Torre JI, Delgado-Rosas A, González-Cantú G. Frecuencia de corioamnionitis histológica en pacientes con ruptura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex* 2014; 82:791-795.
  9. López-Osma F, Ordóñez-Sánchez Sergio. Ruptura prematura de membranas fetales: de la fisiopatología hacia los marcadores tempranos de la enfermedad. *Rev Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2006; 4: 279-290.
  10. Ybaseta-Medina Jorge, Barranca-Pillman Mirko, Fernandez-Enciso Liliana, Vasquez-Lavarello Fabiola. Factores de riesgo asociados a la ruptura prematura de membranas en pacientes atendidas en el Hospital San Juan de Dios de Pisco, 2012. *Rev Med Panacea*. 2014; 4: 13-16.
  11. Del Río-Bojórquez J. Determinación de la creatinina en lavado vaginal para el diagnóstico de ruptura prematura de membranas. [Tesis doctoral]. Mérida: Universidad Autónoma de Yucatán, Facultad de Medicina; 2014.
  12. Ramírez-Martínez J, Soria-López J, Ambriz-López R, Iglesias-Benavides JL. Comparación entre dos pruebas diagnósticas de rotura prematura de membranas. *Ginecol Obstet Mex* 2012; 80:195-200.
  13. Velásquez N, Fernández M. Secreción extrahipofisaria de prolactina. Revisión. *Rev Obstet Ginecol* 2004; 1: 45-50.
  14. Kariman N, Hedayati M, Alavi S. The diagnostic power of cervico-vaginal fluid prolactin in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14:541-548.
  15. Buyukbayrak E, Turan C, Unal O, Dansuk R, Cengizoglu B. Diagnostic power of the vaginal washing-fluid prolactin assay as an alternative method for the diagnosis of premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004 Feb; 15:120-5.
  16. Kariman N, Hedayati M, Alavi S. The role of vaginal prolactin in diagnosis of premature rupture of membranes. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14:352-357.
  17. 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; 63:195–199.
  18. Kale E, Kuyumcuoglu U, Kale A, İrfan A, 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; 24:425–428.
  19. 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; 4: 269-274.
  20. Phocas I, Sarandakou A, Kontoravdis A, Chryssicopoulos A, Zourlas A. Vaginal fluid prolactin: a reliable marker for the diagnosis of prematurely ruptured membranes comparison with vaginal fluid a-fetoprotein and placental lactogen. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1989; 31: 133-141.