

ARTÍCULO ORIGINAL

Utilidad de la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 en la ruptura prematura de membrana

Utility of insulin-like growth factor-binding protein type 1 in premature membrane rupture

Villalba E., Mario R¹; Ruoti C., Miguel²

¹Especialista. Ginecología y Obstetricia. Hospital Reina Sofía Cruz Roja Paraguaya. Asunción, Paraguay.

²Profesor Adjunto. Cátedra de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay

RESUMEN

Introducción: Frecuentemente no disponemos de una clara evidencia de la pérdida de líquido amniótico observado por examen con espéculo, por lo que el diagnóstico de rotura prematura de membranas puede ser con frecuencia incierto, por lo que se necesitan pruebas de diagnóstico apropiadas y complementarias para la toma de decisiones. **Objetivo:** conocer la precisión diagnóstica de la proteína-1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-1) en la rotura prematura de membranas al compararla con la medición del bolsillo mayor por ecografía y el Test de de Ferning. **Material y métodos:** 102 gestantes de 24 a 37 semanas con signos y/o síntomas de rotura de membranas fueron elegibles, fueron evaluadas con las pruebas IGFBP-1, ecografía y Test de Ferning. **Resultados:** Para el IGFBP-1 se obtuvo 95% de sensibilidad (S), 95% de especificidad (E), 95% de valor predictivo positivo (VPP) y 96% de valor predictivo negativo (VPN). Par el Test de Fernig se obtuvieron valores de 85%, 25%, 25% y 83% respectivamente. En tanto que para la ecografía los hallazgos fueron de 81%, 29%, 56% y 58% respectivamente. **Conclusión:** el ensayo IGFBP-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.

Palabras claves: proteína de unión a factor de crecimiento insulínico-1, prueba de Ferning, mediaciones de ecografía, embarazo, ruptura prematura de membranas

Autor correspondiente: Prof. Dr. Miguel Ruoti Cosp. Cátedra de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Ciencias Médicas UNA. E-mail: mruotocosp@hotmail.com.

Fecha de recepción el 2 de febrero del 2018; aceptado el 20 de marzo del 2018

ABSTRACT

Introduction: We do not have clear evidence of the loss of amniotic fluid observed by speculum examination, so the diagnosis of premature rupture of membranes can often be uncertain and appropriate and complementary diagnostic tests are needed for decision making. **Objective:** to know the diagnostic accuracy of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) in the premature rupture of membranes when compared with the measurement of the greater pocket by ultrasound and the Ferning test. **Material and methods:** 102 pregnant women from 24 to 37 weeks with signs and / or symptoms of rupture of membranes were eligible, which were evaluated with the IGFBP-1, ultrasound and Ferning Test. **Results:** For IGFBP-1 95% sensitivity (S), 95% specificity (E), 95% positive predictive value (PPV) and 96% negative predictive value (NPV) were obtained. For the Ferning Test values of 85%, 25%, 25% and 83% respectively were obtained. While for ultrasound the findings were 81%, 29%, 56% and 58% respectively. **Conclusion:** the IGFBP-1 assay was the most accurate method to diagnose the premature rupture of membranes with the highest sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value.

Keywords: insulin-like growth factor binding protein-1, Ferning test, echography mediations, pregnancy, premature rupture of membranes.

INTRODUCCION

La rotura prematura de las membranas (RPM) se define como la solución de continuidad de las membranas amnióticas que ocurre espontáneamente antes del inicio del trabajo de parto y después de las 22 semanas de gestación. Ocurre en aproximadamente el 3% de los embarazos y resulta en un tercio de los nacimientos prematuros, por lo que es actualmente la principal causa de partos prematuros, mortalidad y morbilidad neonatal (1).

Las principales complicaciones y consecuencias de la RPM están relacionados con la edad gestacional en el momento que se produce, el tiempo que ha transcurrido desde la rotura hasta el nacimiento puede ser la causa de una infección concomitante que pueden afectar tanto al feto como a la madre, además de estas condiciones específicas puede aparecer problemas como oligohidramnios, compresión de la médula, desprendimiento o prolapso del cordón umbilical (2).

El diagnóstico junto con las intervenciones obstétricas apropiadas, de acuerdo con la edad gestacional, son de importancia clave para limitar el riesgo potencial planteado por estos

resultados maternos y fetales adversos. Este diagnóstico es vital y puede ser una difícil condición.

Sin una clara evidencia de la pérdida de líquido amniótico (LA) observado por examen con espéculo, el diagnóstico de RPM puede ser con frecuencia incierto, por lo que se necesitan pruebas de diagnóstico apropiadas y complementarias para la toma de decisiones.

La prueba óptima debe ser específica para el LA y no se verá afectado por la contaminación de otras sustancias corporales o fármacos vaginales. Múltiples pruebas con rendimiento variable, están disponibles con el fin de evaluar la integridad de las membranas fetales (3,4), incluyendo pruebas citológicas, bioquímicas, o técnicas colorimétricas y de ultrasonido.

Limitaciones de la exactitud de las pruebas, por ejemplo, una escasa especificidad pueden conducir a intervenciones innecesarias, como hospitalización, tratamiento antibiótico, aplicación de corticosteroides e incluso la inducción del parto.

Por el contrario, la baja sensibilidad puede ser tranquilizadora y retrasar o privar a las mujeres de los tratamientos apropiados, lo que aumenta el riesgo potencial de morbilidad materna fetal y mortalidad.

El test de Ferning (test de cristalización) es el método utilizado de rutina en nuestro servicio para el diagnóstico de RPM, test que se realiza con la microscopia en el cual se puede observar el cloruro de sodio presente en el líquido amniótico, que cristaliza en forma de hoja de helecho al secarse en la lámina.

Está asociado con una sensibilidad del orden del 5-30% y especificidad en el orden 5-12,9% de los pacientes. También es sabido de su fácil contaminación por otros factores como semen, orina, sangre y soluciones antisépticas (5).

La Ecografía es el método auxiliar de diagnóstico de RPM empleado de rutina en nuestro servicio, el cual es útil para reforzar el diagnóstico, pero no establece el diagnóstico per se.

En los últimos años se recomendó el uso del test de la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGFBP-1) (6), para resolver el dilema del diagnóstico.

El factor de crecimiento similar a la insulina 1 y 2 son mitógenos ubicuos que afectan el crecimiento celular y el metabolismo (7). En fluidos biológicos, normalmente están unidos a proteínas específicas, designadas 1-6 (8). Las proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina modulan la interacción entre el factor de crecimiento similar a la insulina y sus receptores, y tienen diferentes funciones. IGFBP-1 constituye un subgrupo de los sistemas de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina, que refleja los cambios agudos del factor de crecimiento similar a la insulina en el plasma y regula el crecimiento celular y el metabolismo (8).

La IGFBP-1 se secreta a partir de hígado humano, células deciduales y placenta. Su concentración en el líquido amniótico es considerablemente más alta que la concentración en otros líquidos corporales. Es la principal proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina en el líquido amniótico que aumenta gradualmente en el segundo trimestre y permanece más alta durante el embarazo en comparación con sus niveles plasmáticos (9).

La detección de IGFBP-1 en las secreciones cervico-vaginales ha demostrado ser un método confiable en el diagnóstico de ruptura de la membrana amniótica en los casos en los que el diagnóstico clínico es incierto (6,10).

El objetivo del presente estudio fue comparar sensibilidad y especificidad de la cristalografía y la medición ecográfica del volumen de líquido amniótico frente a la IGFBP-1 para diagnosticar RPM.

METODOLOGÍA

Estudio de prueba diagnóstica, observacional, transversal, comparativo, prospectivo, no ciego, efectuado en 102 pacientes voluntarias sanas, gestantes de 24 a 37 semanas, que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital Materno Infantil "Reina Sofía" de la Cruz Roja Paraguaya, por sospecha de salida de líquido amniótico vaginal de menos de 12 hs de evolución, en el periodo de julio a noviembre del 2016.

A todas las pacientes se les realizó historia clínica y exploración física ginecológica con dos pruebas diferentes para diagnosticar la RPM: cristalografía y determinación de IGFBP-1 del canal vaginal. No se incluyeron en el estudio pacientes con antecedentes de hemorragia vaginal, pérdida de LA de más de 12 hs, gestaciones gemelares, dilatación cervical de más de 2 cm o borramiento de más del 80%.

Se realizó primeramente la toma de cristalografía. Se colocó un especulo vaginal y con un hisopo se tomó muestra del fondo de saco posterior de la vagina que, luego de colocarla en un portaobjetos, se observó al microscopio. En las muestras con resultado positivo se identificó la imagen típica en forma de hoja de helechos que toma el LA al cristalizar con las secreciones vaginales.

La detección de IGFBP-1 en las secreciones cervicales o vaginales se realizó mediante la utilización de ENCODE i-GFBP-1®, prueba rápida inmunocromatográfica a base de una tira reactiva que reacciona ante la presencia de LA en las secreciones vaginales, basados en anticuerpos monoclonales que detecta la proteína IGFBP-1.

La prueba se realizó colocando el extremo inferior de un hisopo estéril proveído por el fabricante a nivel del fondo de saco vaginal, dejándolo permanecer en contacto con los fluidos vaginales durante al menos 30 segundos. Posteriormente se introduce el hisopo en un tubo de ensayo con el líquido buffer proveído por el fabricante por 1 minuto.

A continuación, se vertieron 3 gotas de la muestra en el orificio del test cassette. Mientras el test comienza a funcionar, se notó un cambio de color en la membrana del cassette.

La concentración de proteína-1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina superior a 25 mcg / l en la muestra extraída dio un resultado positivo. Los resultados se interpretaron esperando 5 minutos y fueron:

- Positivo: aparecieron dos bandas de color en la membrana del cassette. Una en la porción C del control, y otra en la porción T.
- Negativo: solamente una banda de color apareció en la porción C del control.

- Invalido: no apareció bandas de color en ninguna de las porciones (C,T).

Las gestantes que reunían los criterios de inclusión pasaron a sala de dilatación o sala de internación desde donde fueron remitidas al Servicio de Ecografía para la evaluación del volumen de LA considerando el índice de líquido amniótico de 4 cm para el diagnóstico de líquido disminuido, ha realizado en todos los casos por el mismo operador.

Las variables se registraron en fichas técnicas y luego transcriptas a una hoja de cálculo de Excel (Microsoft 2010).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Epidat 3.1. elaborando tablas de contingencia para el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, con IC 95%. Las variables demográficas cualitativas se describieron en frecuencias y porcentajes, las cuantitativas en medias y desvío estándar, utilizando el programa estadístico Epi info 7.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 102 pacientes con edad media de 24±8 años (rango 18-32) y edad gestacional al momento de la consulta de 32,7±2,5 semanas (rango 28,5-36,3).

El test de Ferring fue positivo en 79,6% (78) y negativo en el 24,4% (24). El examen ecográfico determino que el líquido amniótico estaba disminuido en relación a la edad gestacional en el 53% (54) y con líquido en cantidad normal el 47% (48).

El uso de la IGFBP-1 fue positivo en 79,6% (78) y negativo en el 24,4% (24).

Al comparar los diferentes test se obtuvieron los resultados detallados en le Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de la comparación de tres métodos para la detección de rotura prematura de membranas antes del término.

	Test IGFBP-1	Test de cristalización	Resultado de ecografía
Sensibilidad	95%	85%	81%
Especificidad	95%	25%	29%
Valor predictivo (+)	95%	25%	56%
Valor predictivo (-)	96%	83%	58%

DISCUSIÓN

La RPM es una complicación que se da en aproximadamente el 8% de los embarazos de término y en 30 a 40% de los nacimientos pretérmino (11,12)

Es una de las principales causas de morbimortalidad feto materna y representa un verdadero problema para el sistema de salud pública por la alta tasa de recién nacidos prematuros que se asocian con esta patología, motivo por el cual un diagnóstico rápido y eficaz es de suma importancia.

Una prueba de amniocentesis (prueba de tampón) se puede recomendar si las pruebas convencionales para RPM son equívocas y si el embarazo está lejos del término. Esta prueba consiste en la amniocentesis y la instilación de un colorante en la cavidad amniótica. La pérdida de líquido teñido de azul en la vagina dentro de 20 a 30 minutos cuando se evidencia por la tinción de un tampón es considerado como un diagnóstico definitivo.

Aunque es considerado por muchos investigadores como el estándar de oro para el diagnóstico de RPM, (11,13,14) la prueba de la amniocentesis es un procedimiento invasivo con riesgos inherentes que incluyen sangrado (desprendimiento de la placenta), infección, rotura de membranas de forma iatrogénica, y el aborto involuntario. Por estas razones, se necesita urgentemente una prueba rápida, precisa, barata y no invasiva para el diagnóstico de la RPM (15).

Debido a las limitaciones con el actual estándar de oro para el diagnóstico de Rotura Prematura de Membranas (a saber, la evaluación clínica de la agrupación, nitrazina, y/o helecho), los investigadores siempre han estado buscando una alternativa y una prueba más objetiva.

Estas pruebas se basan principalmente en la identificación de la descarga cervicovaginal de uno o más marcadores bioquímicos que están presentes en la configuración del líquido amniótico, por ende ausente en mujeres con membranas intactas. Varios de estos marcadores se han estudiado, incluyendo alfa-fetoproteína (AFP), (16) de fibronectina fetal (fFN), (17) el factor de crecimiento similar a la insulina proteína de unión 1 (IGFBP-1), (17) prolactina, (17) subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG), (18) creatinina, (19) urea, (18) prolactina, (18) y placentaria de alfa-1-microglobulina (PAMG-1) (17).

Se han estudiado diversos métodos para su diagnóstico pero el más relevante es la prueba de cristalografía, que es el método que se utiliza en el servicio de Urgencia del Hospital Reina Sofía de la Cruz Roja Paraguaya. Se puede hacer el diagnóstico de forma sencilla al observar la salida del líquido amniótico a través de la vagina, pero en un sin número de casos puede ser dificultoso, que no se evidencie líquido en la vagina, que la pérdida pueda ser intermitente, o la cantidad escasa como para evidenciarla.

Teniendo en cuenta que la sangre, orina y el semen pueden dificultar el diagnóstico resulta en muchos casos difícil llegar a un diagnóstico certero.

Se han reportado estudios en los cuales se ha usado el IGFBP-1 para el diagnóstico de las roturas prematuras de membranas como lo informo el estudio de Erdemoglu y colaboradores (20) reportaron que el IGFBP-1 posee una sensibilidad del 97%, y una especificidad del 97%, comparado a otros test como el de nitrazina y el test de Ferning, teniendo en cuenta que dicho test no se ve afectado por secreciones vaginales ni contaminantes externos, datos muy similares a los reportados por este estudio. Los resultados además fueron similares a los reportados por otros autores (6,21,22) .

En el presente estudio se encontró que en lo que respecta a la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del test de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 en comparación al test de cristalización, se constató una sensibilidad y especificidad del 95%, valor predictivo positivo del 95% y valor predictivo negativo del 96% para el IGFBP-1 comparada a una sensibilidad del 85%, una especificidad del 25%, valor predictivo positivo 25% y valor predictivo negativo del 83% para el test de cristalización.

Este trabajo también encontró que en lo que respecta a la especificidad y sensibilidad del test de proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 en comparación a la medición ecográfica del volumen de líquido amniótico, se constató una sensibilidad y especificidad del 95%, valor predictivo positivo del 95%, valor predictivo negativo del 96% para el IGFBP-1 comparada a una sensibilidad del 81% una especificidad del 29%, valor predictivo positivo del 56%, valor predictivo negativo del 58% para la medición ecográfica del líquido amniótico.

Liang y colaboradores (23) por su parte ejecutaron un estudio comparativo entre la alfa 1 microglobulina placentaria y el IGFBP-1 en el diagnóstico de la RPM donde obtuvieron los siguientes resultados comparativos con una casuística de 120 pacientes, la sensibilidad y especificidad fueron para ambas pruebas del 97,70% no demostrando una diferencia entre ambas.

Otros estudios también han arrojado resultados similares a los nuestros (24-26).

En base a los hallazgos obtenidos en el siguiente trabajo se recomienda la implementación en el servicio del IGFBP-1 test, sobre el test de Ferning ya que dicho test no se afecta por secreciones vaginales, ni se afecta por contaminantes externos, posee mayor rapidez en la que se realiza el diagnóstico, no es un método operador dependiente, no es un método invasivo, posee un costo relativamente bajo.

En relación a la realización de ecografías obstétricas para evaluar índice de líquido amniótico, que cabe destacar que presenta un alto porcentaje de pacientes en las cuales la evaluación ecográfica presenta líquido amniótico en parámetros normales, y a su vez dan positivo al IGFBP-1 test, lo que lleva a un diagnóstico erróneo, y a un aumento de la tasa de infecciones, por la no realización del tratamiento que se debe instaurar acorde con el protocolo del servicio para la ruptura prematura de membranas.

Resulta pertinente la aplicación de un formulario a las pacientes cuyos resultados dan positivo al IGFBP-1, en orden de llevar un buen seguimiento y correlacionar con antecedentes patológicos personales, como infecciones urinarias y/o vaginales, así como también los antecedentes obstétricos donde priman, la presencia de una ruptura prematura de membranas en las gestas previas, y la edad gestacional en las cuales se dieron las mismas.

En base a los hallazgos obtenidos en el siguiente trabajo se recomienda la implementación en el servicio del IGFBP-1 test, sobre el test de Ferning ya que dicho test no se afecta por secreciones vaginales, ni se afecta por contaminantes externos, posee mayor rapidez en la que se realiza el diagnóstico, no es un método operador dependiente, no es un método invasivo, posee un costo relativamente bajo.

En relación a la realización de ecografías obstétricas para evaluar índice de líquido amniótico, que cabe destacar que presenta un alto porcentaje de pacientes en las cuales la evaluación ecográfica presenta líquido amniótico en parámetros normales, y a su vez dan positivo al IGFBP-1 test, lo que lleva a un diagnóstico erróneo, y a un aumento de la tasa de infecciones, por la no realización del tratamiento que se debe instaurar acorde con el protocolo del servicio para la ruptura prematura de membranas.

Resulta pertinente la aplicación de un formulario a las pacientes cuyos resultados dan positivo al IGFBP-1, en orden de llevar un buen seguimiento y correlacionar con antecedentes patológicos personales, como infecciones urinarias y/o vaginales, así como también los antecedentes obstétricos donde priman, la presencia de una ruptura prematura de membranas en las gestas previas, y la edad gestacional en las cuales se dieron las mismas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Prelabor rupture of membranes. ACOG Practice Bulletin No. 188. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2018;131:e1-14.
2. Waters TP, Mercer B. Preterm PROM: prediction, prevention, principles. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:307-12.
3. Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and

oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol*. 2004;104(1):71-77.

4. Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1996;88:309-318.
5. Echebiri N. Placental alpha-microglobulin-1 test in resource-limited settings: A cost-effectiveness analysis. *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):584-91.
6. 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.
7. Reece EA, Wiznitzer A, Le E, Homko CJ, Behrman H, Spencer EM. The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin-like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors. *Obstet Gynecol*. 1994;84:88-95.
8. Mohan S, Baylink DJ. IGF-binding proteins are multifunctional and act via IGF-dependent and -independent mechanisms. *J Endocrinol* 2002;175:19-31.
9. Martina NA, Kim E, Chitkara U, Wathen NC, Chand T, Giudice LC. Gestational age-dependent expression of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-I) phosphoforms in human extra-amniotic cavities, maternal serum, and decidua suggests decidua as the primary source of IGFBP-I in these fluids during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1894-8.
10. Palacio M, Kühnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:183.

11. Ramírez-Martínez JJ, Soria-López JA, Ambríz López R, Iglesias-Benavides JL. Comparación entre dos pruebas diagnósticas de rotura prematura de membrana. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80(3):195-200.
12. Nabhan AF, Elhelaly A, Elkadi M. Antibiotic prophylaxis in prelabor spontaneous rupture of fetal membranes at or beyond 36 weeks of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):59-62.
13. Begum J, Samal SK, Ghose S, Niranjana G. Vaginal fluid urea and creatinine in the diagnosis of premature rupture of membranes in resource limited community settings. *J Family Reprod Health*. 2017;11(1):43-49.
14. Wang T, Zhou R, Xiong W, Wang Y, Zhu C, Song C, et al. Clinical evaluation of soluble intercellular adhesion molecule-1 and insulin like growth factor-binding protein-1-based rapid immunoassays for the diagnosis of prelabor rupture of membranes. *J Perinat Med*. 2013;41(2):181-5.
15. Igbinsola I, Moore FA 3rd, Johnson C, Block JE. Comparison of rapid immunoassays for rupture of fetal membranes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):128.
16. Van der Ham DP1, van Teeffelen AS, Mol BW. Prelabour rupture of membranes: overview of diagnostic methods. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(6):408-12.
17. Kariman N, Hedayati M, Alavi Majd Sh. The diagnostic power of cervico-vaginal fluid prolactin in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Iran Red Crescent Med J*. 2012;14(9):541-8.
18. Tian CF, Lv FH, Wang M, Gu XS. Serum β -human chorionic gonadotropin and interleukin-1 as diagnostic biomarkers for the premature rupture of membranes and chorioamnionitis. *Biomed Rep*. 2014 Nov;2(6):905-909.
19. Ghasemi M, Jaami R, Alleyassin A, Ansarimoghaddam A. The value of urea, creatinine, prolactin, and beta sub-unit of human chorionic gonadotropin of vaginal fluid in the diagnosis of premature preterm rupture of membranes in pregnancy. *Turk J Obstet Gynecol*. 2016;13(2):62-66.
20. 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.
21. Balić D, Latifagić A, Hudić I. Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) in cervical secretions as a predictor of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(5):297-300.
22. Tanir HM1, Sener T, Yıldız Z. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 for the prediction of preterm delivery in symptomatic cases with intact membranes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(1):66-72.
23. 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.
24. Tagore S, Kwek K. Comparative analysis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes in pregnancy. *J Perinat Med*. 2010;38(6):609-12.
25. Abdelazim IA. Insulin-like growth factor binding protein-1 (Actim PROM test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(4):961-7.
26. Ramsauer B, Duwe W, Schlehe B, Pitts R, Wagner D, Wutkewicz K, et al. Effect of blood on ROM diagnosis accuracy of PAMG-1 and IGFBP-1 detecting rapid tests. *J Perinat Med*. 2015;43(4):417-22.