

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Lactato deshidrogenasa en gestantes con preeclampsia como marcador de complicaciones neonatales”

Área de investigación:
Mortalidad materna e infantil

Autor:
Br. Chávez Díaz, Daniela Romina

Jurado evaluador:
Presidente: Vásquez Alvarado, Javier Ernesto
Secretario: Chaman Castillo, José Carlos
Vocal: Silva Chávez, Amalia Celina

Asesor:
Rojas Ruiz, Juan Carlos
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6336-1493>

Trujillo - Perú
2021

Fecha de sustentación: 2021/05/04

RESUMEN

Introducción: La morbilidad neonatal es un problema mundialmente frecuente, la existencia de un marcador que pueda dar un indicio de predicción ayudaría con el su manejo y disminuiría la mortalidad neonatal. **Objetivo:** Demostrar que el lactato deshidrogenasa en gestantes con preeclampsia es un marcador de complicaciones neonatales. **Método:** Estudio de cohorte retrospectiva en donde se revisaron 114 historias clínicas de madres con preeclampsia, divididas según el valor del LDH (57 gestantes con LDH elevado y 57 con LDH no elevado), atendidas en el servicio de ginecología del Hospital Regional Docente de Trujillo, y en quienes se determinó la incidencia de complicaciones neonatales. Se calculó el riesgo relativo (RR) para el análisis bivariado y se realizó el análisis multivariado mediante regresión logística para el análisis de las variables intervinientes. **Resultados:** El LDH elevado (≥ 600 UI/L) y la preeclampsia con signos de severidad son factores de riesgo independiente de complicaciones neonatales luego de ajustar a las variables intervinientes. Así mismo, las gestantes con LDH elevado tienen mayor riesgo de tener hijos con restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, prematuridad e ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales. **Conclusión:** El lactato deshidrogenasa en gestantes con preeclampsia es un marcador de complicaciones neonatales.

Palabras clave: Complicaciones neonatales, lactato deshidrogenasa, factor de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Neonatal morbidity is a frequent worldwide problem, the existence of a marker that can give a predictive indication would help with its management and decrease neonatal mortality. **Objective:** To demonstrate that lactate dehydrogenase in pregnant women with preeclampsia is a marker of neonatal complications. **Method:** Retrospective cohort study in which 114 medical records of mothers with preeclampsia were reviewed, divided according to the LDH value (57 pregnant women with elevated LDH and 57 with non-elevated LDH), attended in the gynecology service of Hospital Belen de Trujillo, and in whom the incidence of neonatal complications was determined. The relative risk (RR) was calculated for the bivariate analysis and the multivariate analysis was performed using logistic regression for the analysis of the intervening variables. **Results:** Elevated LDH (≥ 600 IU/L) and preeclampsia with signs of severity are independent risk factors for neonatal complications after adjusting for the intervening variables. Likewise, pregnant women with elevated LDH are at greater risk of having children with intrauterine growth restriction, low birth weight, prematurity, and admission to the neonatal intensive care unit. **Conclusion:** Lactate dehydrogenase in pregnant women with preeclampsia is a marker of neonatal complications.

Key words: Neonatal complications, lactate dehydrogenase, risk factor.

ÍNDICE

| | PAGINA |
|-------------------------------------|---------------|
| RESUMEN | 2 |
| ABSTRACT | 3 |
| ÍNDICE | 4 |
| INTRODUCCION | 5 |
| MATERIALES Y METODOS | 11 |
| I. RESULTADOS | 17 |
| II. DISCUSIÓN | 20 |
| III. CONCLUSIONES | 27 |
| IV. RECOMENDACIONES | 27 |
| V. REFERENCIAS BILIOGRÁFICAS | 28 |
| VI. ANEXOS | 32 |

I. INTRODUCCION

1.1 MARCO TEORICO

La morbilidad neonatal es una de las principales preocupaciones en el mundo (1), pese a los diferentes esfuerzos, su incidencia no ha disminuido como se esperaba (2). Este hecho es de gran importancia por su relación con la mortalidad neonatal (muerte del producto vivo entre 0-27 días) (3). La presencia de morbilidad neonatal aumenta el riesgo de complicaciones y de estancias hospitalarias, lo que influye negativamente en el pronóstico del neonato (1,4).

En el Perú, la morbimortalidad fetal y neonatal son eventos de alta frecuencia, según la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar del Instituto Nacional de Estadística e Informática 2015 (ENDES 2015), la Tasa de Mortalidad perinatal fue de 13 fallecimientos por cada mil embarazos de siete o más meses, así mismo este aumentaba a 21 si aumentaba la edad materna (40 a 49 años), si carecían de instrucción académica, o si pertenecían al quintil inferior de riqueza (5).

Entre las causas de ingreso hospitalario más comunes se encuentran los problemas relacionados con el peso corporal fetal, ya sea si son macrosómicos o con bajo peso (6), las patologías respiratorias tiene una alta prevalencia (7), las infecciones neonatales, trastornos metabólicos como la hipoglucemia, y la ictericia neonatal de diferentes causas representan las patologías neonatales más frecuentes que requieren hospitalización (8, 9). Esto ha motivado la búsqueda exhaustiva y la revisión de toda la historia

clínica materna, tanto dentro del embarazo, como cuando ha finalizado, pues patologías como diabetes gestacional y preeclampsia se han visto fuertemente relacionadas con los desenlaces neonatales y algunas veces pueden estar ocultas hasta el momento del parto u horas inmediatas a este.

Las principales causas de morbilidad neonatal se relacionan directamente con el estado de salud de la madre; como se ha mencionado líneas arriba, características epidemiológicas como la edad materna, el grado de instrucción e incluso el nivel económico , pueden ser potenciales causales de morbilidad y hospitalización de los recién nacidos(10).

La preeclampsia (PE) es un desorden propio del embarazo caracterizado por disfunción endotelial de la circulación materna, la cual produce hipertensión y proteinuria (11, 12). Este es un trastorno grave que puede conducir a la morbilidad y mortalidad materna y fetal (13). El colegio americano de obstetras y ginecólogos la define como hipertensión (mayor a 140/90 mmHg) con proteinuria (mayor a 300 mg en 24 horas) en gestantes con más de 20 semanas (14).

La tasa mundial de embarazos afectados por preeclampsia es cercano al 5% (15), ocasionando más del 12% de todas las muertes maternas(16). Una de las poblaciones más afectadas es la de américa latina, en donde la PE es la primera causa de muerte materna , según cifras epidemiológicas 1 de cada 4 mujeres con PE fallece(17). En el Perú la incidencia de PE oscila entre el 10 y 15% si consideramos a las gestantes que llegan a atenderse a un hospital, siendo después del sangrado uterino, la segunda causa de mortalidad materna (18, 19).

Aunque la patología de la PE no está del todo esclarecida, se han logrado grandes avances al respecto, actualmente se acepta que se trata de una enfermedad que produce inflamación sistémica y daño endotelial, debido a una mala angiogénesis, ocasionada por problemas en el proceso de la placentación, lo cual conlleva a un estado de estrés oxidativo que combinado con la inflamación puede ocasionar desenlaces desfavorables para el neonato y la madre (20-22).

La PE cambia el entorno intrauterino del feto, y el feto debe adaptarse a este nuevo medio poco favorable, pese a ello, es afectado tanto dentro como fuera del útero. Más allá del riesgo de muerte perinatal, los bebés se afectan de retardo del crecimiento intrauterino, prematuridad, anomalías hematológicas (trombocitopenia, policitemia o neutropenia), riesgo de enterocolitis necrotizante, incluso puede afectarse su desarrollo neurológico (23, 24).

El lactato deshidrogenasa (LDH) es una enzima presente en todas las células, con isoenzimas a nivel cardíaco, cerebral, eritrocitos, pulmón, bazo, y plaquetas, además otras isoenzimas que se producen en el hígado. El LDH convierte el ácido pirúvico en ácido láctico mediante el proceso de glucólisis. Esto adquiere importancia en el embarazo, ya que la glucólisis es la vía principal de la placenta para obtener energía, pero en casos como la PE donde hay disfunción endotelial que lleva a la hipoxia celular, la glucólisis aumenta, aumentando también la actividad del LDH, esto se ha comprobado en numerosos estudios donde se demostró que la actividad del LDH era mayor en placentas cuyas gestantes presentaban preeclampsia de las que tenían un embarazo normal, lo que dio pie a investigaciones que lograron catalogar el LDH como un marcador bioquímico de severidad en

preeclampsia , por tanto resulta útil su cuantificación como ayuda para tomar decisiones con respecto a las estrategias de manejo para mejorar la morbilidad materno-fetal (25,26,27). A la fecha se han realizado algunos estudios que relacionan el nivel de LDH con las complicaciones neonatales, sin embargo, poseen pequeño tamaño muestral o no han sido realizados en nuestro país.

1.2 ANTECEDENTES

Singh P, et al (2018), con el objetivo de analizar el papel del LDH en gestantes con preeclampsia y los resultados neonatales, realizó un estudio de casos y controles, para lo cual analizaron los resultados del valor de LDH de 300 gestantes (123 de 600 UI/L o menos y 177 con LDH mayor a 600 UI/L), observando mayor cantidad de neonatos prematuros en el grupo con LDH mayor a 600 UI/L (47 vs 6 casos de prematuridad, $p < 0.001$), la muerte neonatal se presentó en el grupo de LDH mayor a 800 UI/L, así como todos quienes ingresaron a la unidad de cuidados neonatales, concluyendo que las complicaciones neonatales se presentan en mayor frecuencia en las gestantes con preeclampsia con niveles más elevados de LDH(28).

Andrews L, et al (2016), con el objetivo de correlacionar los valores de LDH sérico materno y los resultados neonatales, realizaron un estudio de casos y controles que incluyó a 110 gestantes con preeclampsia, en donde observaron un 25% de muerte neonatal en gestantes con LDH menor de 600 UI/L, mientras que en el grupo de valores por encima de 600 UI/L la tasa de mortalidad subió al 50%, concluyendo que dentro de las complicaciones

neonatales de gestantes con preeclampsia, los valores por encima de 600 UI/L, se correlacionan con una mayor tasa de muerte neonatal(29).

Jaiswar S, et al (2011), con el objetivo de evaluar el riesgo de la severidad de la preeclampsia con los valores de LDH materno y los resultados neonatales, incluyeron a 146 gestantes, dentro de un estudio de cohorte, en donde la proporción de complicaciones neonatales con LDH materno superior a 600 UI/L fue del 44.9% y de 18.9% sin complicaciones neonatales, aumentando el riesgo de complicaciones neonatales en 2.37 veces, concluyendo que el LDH materno de gestantes con preeclampsia superior a 600 UI/L incrementa el riesgo de complicaciones neonatales(30).

1.3 JUSTIFICACIÓN

Como vemos las complicaciones neonatales se presentan en estrecha relación con las complicaciones maternas, dentro de ellas la preeclampsia como enfermedad multisistémica no es la excepción, el valor del LDH materno indica el daño isquémico por hipoxia a nivel celular en la madre y determina la severidad de la preeclampsia, por ende los valores elevados no solo indicarían severidad en la gestantes, también lo harían en los neonatos en quienes según la literatura aumentaría la tasa de complicaciones. Esto es importante ya que las cifras de mortalidad en el binomio madre niño, son una preocupación mundial de la cual según los objetivos del desarrollo sostenible 2030 aún tenemos mucho que enfocar y muchas metas por cumplir. Por lo tanto, los resultados de esta investigación servirán en la identificación temprana y estratificación del riesgo en los neonatos por nacer de gestantes con un LDH elevado, lo que a su vez ayudará en la toma de decisiones y

prever las estrategias de manejo para así mejorar los resultados neonatales y maternos.

1.4 PROBLEMA

¿Es el lactato deshidrogenasa en gestantes con preeclampsia un marcador de complicaciones neonatales?

1.5 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Demostrar que el lactato deshidrogenasa en gestantes con preeclampsia es un marcador de complicaciones neonatales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Calcular la proporción de gestantes pre-eclámpticas con lactato deshidrogenasa elevado y con complicaciones neonatales.
- Calcular la proporción de gestantes pre-eclámpticas con lactato deshidrogenasa no elevado y con complicaciones neonatales.
- Analizar la asociación entre el lactato deshidrogenasa en gestantes con preeclampsia y las complicaciones neonatales.
- Analizar la relación entre lactato deshidrogenasa en gestantes con preeclampsia y complicaciones neonatales, controlado por variables intervinientes.

1.6 HIPÓTESIS

Ho: El lactato deshidrogenasa en gestantes con preeclampsia no es un marcador de complicaciones neonatales.

Ha: El lactato deshidrogenasa en gestantes con preeclampsia es un marcador de complicaciones neonatales.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

- **POBLACIÓN OBJETIVO:** Gestantes con preeclampsia.
- **POBLACIÓN ACCESIBLE:** Gestantes con preeclampsia atendidas en el departamento de gineco obstetricia del Hospital Regional Docente de Trujillo durante 2014-2018.

2.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- **Expuestos:** Gestantes con preeclampsia, de 20 a 35 años, en cuyas historias clínicas se puedan precisar las variables en estudio, con al menos más de 6 controles y LDH >600 UI/L en el ingreso al hospital a causa de preeclampsia.
- **No expuestos:** Gestantes con preeclampsia, de 20 a 35 años, en cuyas historias clínicas se puedan precisar las variables en estudio, con al

menos más de 6 controles y LDH ≤ 600 UI/L en el ingreso al hospital a causa de preeclampsia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Gestantes con shock séptico, shock hipovolémico, gestación múltiple, obesidad pre gestacional, ruptura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta, síndrome Hellp, corioamnionitis, cardiopatía, neoplasias, hipotiroidismo, diabetes gestacional, polihidramnios o enfermedad hepática.

2.3 MUESTRA

- **UNIDAD DE ANÁLISIS**

Hoja de recolección de datos (ANEXO 01).

- **UNIDAD DE MUESTREO**

Gestante con preeclampsia atendida en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Docente de Trujillo durante 2014-2018.

- **TAMAÑO MUESTRAL**

Utilizando datos de un estudio previo(29), se calculó el tamaño muestral mediante el programa Epidat 4.2, obteniendo un total de 114 gestantes con preeclampsia (57 expuestas a LDH mayor a 600 UI/L, y 57 sin esa condición), según:

Tamaños de muestra. Estudios de cohorte:

Datos:

| | |
|-------------------------------|---------|
| Riesgo en expuestos: | 44,900% |
| Riesgo en no expuestos: | 18,900% |
| Riesgo relativo a detectar: | 2,376 |
| Razón no expuestos/expuestos: | 1,00 |
| Nivel de confianza: | 95,0% |

Resultados:

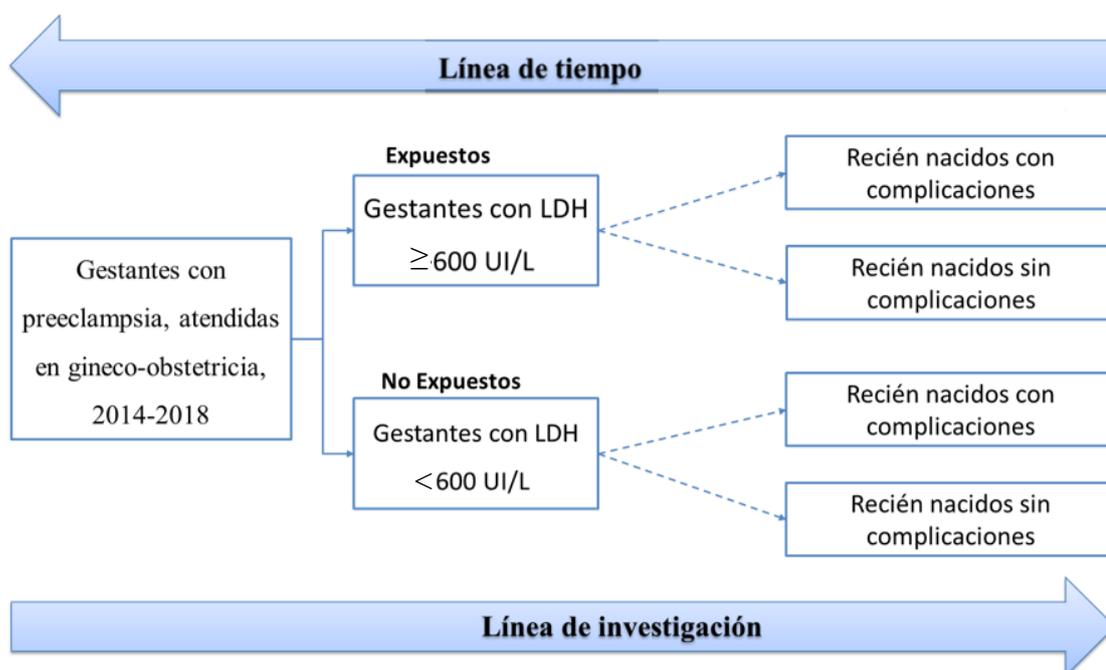
| Potencia (%) | Tamaño de la muestra* | | |
|--------------|-----------------------|--------------|-------|
| | Expuestos | No expuestos | Total |
| 80,0 | 57 | 57 | 114 |

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 con la corrección por continuidad de Yates (χ^2).

Tipo de muestreo: Aleatorio simple.

2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva.



LDH: lactato deshidrogenasa.

2.5 VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| VARIABLE | DIMENSION | DEFINICION OPERACIONAL | INDICADOR | CRITERIO OBSERVABLE |
|---|---|---|---------------------|---------------------|
| VARIABLE INDEPENDIENTE | | | | |
| LDH (Cualitativa ordinal) | Elevada | Valor sérico de Lactato deshidrogenasa en gestantes, superior a 600 UI/L, obtenido al ingreso de la gestante a causa de la preeclampsia | ≥600 UI/L | SI : 0 NO : 1 |
| | No elevada | Valor sérico de Lactato deshidrogenasa en gestantes, inferior a 600 UI/L, obtenido al ingreso de la gestante a causa de la preeclampsia | <600 UI/L | SI : 0 NO : 1 |
| VARIABLE DEPENDIENTE | | | | |
| COMPLICACIONES NEONATALES (Cualitativa Nominal) | Hipoglicemia neonatal. | Diagnóstico de hipoglicemia dentro de las 48 horas de vida consignado en la historia clínica del recién nacido. | SI NO | SI : 0 NO : 1 |
| | Ictericia neonatal. | Diagnóstico de ictericia dentro de las 48 horas de vida consignado en la historia clínica del recién nacido. | SI NO | SI : 0 NO : 1 |
| | Sepsis neonatal. | Diagnóstico de sepsis dentro de las 48 horas de vida consignado en la historia clínica del recién nacido. | SI NO | SI : 0 NO : 1 |
| | RCIU. | Diagnóstico de RCIU consignado en la historia clínica del recién nacido | SI NO | SI : 0 NO : 1 |
| | Mortalidad neonatal. | Consignación de muerte del neonato en la historia clínica materna, dentro de los 7 días de vida | SI NO | SI : 0 NO : 1 |
| | Bajo peso al nacer | Diagnóstico de bajo peso al nacer consignado en la historia clínica del recién nacido | SI NO | SI : 0 NO : 1 |
| | Prematuridad | Diagnóstico de prematuridad consignado en la historia clínica del recién nacido | SI NO | SI : 0 NO : 1 |
| | Ingreso a UCIN. | Consignación de ingreso a UCIN del neonato en su historia clínica. | SI NO | SI : 0 NO : 1 |
| VARIABLE | DEFINICION OPERACIONAL | INDICADOR | CRITERIO OBSERVABLE | |
| Edad gestacional (Cuantitativa , de razón) | Número de semanas en la cual nació el neonato, consignado en la historia clínica. | Número de semanas | • semanas | |

| | | | |
|--|--|---------------------|------------------------------|
| Peso del recién nacido (Cuantitativa de razón) | Peso del neonato en gramos, consignado en la historia clínica. | Peso en gramos | • Gramos |
| Tipo de parto (cualitativa nominal) | Modo de finalización del embarazo, la cual puede ser de forma vaginal (eutócico) o mediante intervención quirúrgica (cesárea). | Eutócico Cesárea | SI : 0 NO :1 SI : 0 NO :1 |
| Paridad (Cuantitativa de razón) | Número de embarazos viables que ha tenido la madre, contando el actual nacimiento. | Número de hijos | • Hijos |
| Edad materna (Cuantitativa de razón) | Edad que tenía la madre en el momento del nacimiento del niño, consignado en la historia clínica. | Edad | • Años |
| Severidad de la preeclampsia (cualitativa nominal) | Clasificación de la gravedad de la preeclampsia, según la historia clínica | No severa Severa | SI : 0 NO :1 SI : 0 NO :1 |

2.6 PROCEDIMIENTO

- 1 Se obtuvo la autorización de la Facultad de Medicina de la UPAO para ejecutar el proyecto, y del hospital en mención para tener acceso al área de archivos.
- 2 Se seleccionaron a las gestantes preeclámpticas independiente el estado de su severidad y complicaciones debido a la hipertensión.
- 3 El valor del LDH fue tomado del análisis bioquímico al ingreso hospitalario.
- 4 Quienes presentaron un valor por encima de 600 UI/L conformaron la cohorte expuesta, caso contrario, entraron en la cohorte no expuesta.
- 5 Luego se revisó la historia clínica neonatal correspondiente, anotando todas las patologías incluidas como “complicaciones neonatales”.
- 6 Los datos correspondientes fueron llenados la ficha del anexo 01.

2.7 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva: se utilizó promedios, frecuencia y tablas de doble entrada.

Estadística analítica: se utilizó el programa SPSS versión 25, Se inició con el análisis bivariado de las variables dependiente e independientes, obteniéndose el riesgo relativo (RR), para las complicaciones neonatales además de la significancia con la prueba Chi-cuadrado (significativo si $p < 0.05$), evaluándose riesgo cuando se obtenga un RR mayor de 1 o protección si el RR es menor de 1 (con intervalo de confianza mayor o menor a la unidad). Luego se realizó el análisis multivariado mediante regresión lineal múltiple de las variables intervinientes que resultaron significativas.

2.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del hospital y de la UPAO. Debido a que es un estudio observacional en donde solo se recogieron datos clínicos de historias de pacientes; se tomaron en cuenta la declaración de Helsinki II (31) y la ley general de salud (32), para la protección y confidencialidad de los datos.

III. RESULTADOS

La tabla 1 muestra el análisis de las características generales según el LDH, el promedio de la edad materna y paridad no fue significativamente diferente entre grupos ($p>0.05$), la edad gestacional fue significativamente menor en el grupo con LDH elevado ($p=0.008$), el peso del recién nacido fue menor en quienes tenían antecedente de madre con LDH elevado (2697.9 vs 3050.5, $p=0.015$). La frecuencia de cesárea fue ligeramente superior en el grupo expuesto, aunque esta diferencia fue no significativa ($p=0.797$). El grupo con LDH elevado presentó mayor frecuencia de preeclampsia severa ($p<0.001$).

En la tabla 2 se resume la frecuencia de complicaciones neonatales, que fue significativamente superior en el grupo con LDH elevado (75 vs 23%, $p<0.001$). Dentro de las complicaciones, la RCIU (RR: 1.86), bajo peso al nacer (RR: 1.86), prematuridad (RR: 1.67) e ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales (RR: 1.84), fueron las patologías con mayor riesgo de presentación en gestantes con LDH elevado ($p<0.05$).

El análisis de riesgo, en la tabla 3, mostró que un LDH elevado incrementa el riesgo de complicaciones neonatales en 3.31 veces ($p<0.001$). Así mismo, el análisis multivariado indicó que un LDH elevado es un factor de riesgo independiente para complicaciones neonatales ($p<0.001$), al igual que la preeclampsia con signos de severidad (tabla 4)

Tabla 1. Análisis bivariado de las características de los pacientes incluidos en el estudio según el valor de lactato deshidrogenasa.

| | LDH | | RR [IC95%] | Valor P |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|---------|
| | ≥ 600 UI 57 (%) | < 600 UI 57 (%) | | |
| Edad materna | 27.2 ± 4.9 | 27.5 ± 4.6 | No aplica | 0.751* |
| Paridad | 2 ± 1 | 2 ± 1 | No aplica | 0.931* |
| Edad gestacional | 36.6 ± 2.3 | 37.7 ± 2.1 | No aplica | 0.008* |
| Peso del RN | 2456.7 ± 640.5 | 2817.9 ± 693.1 | No aplica | 0.005* |
| Tipo de parto | | | | |
| Cesárea | 49 (86%) | 47 (83%) | 1.3 [0.47-3.59] | 0.797 |
| Eutócico | 8 (14%) | 10 (17%) | | |
| Severidad de preeclampsia | | | | |
| Severa | 45 (79%) | 19 (33%) | 2.93 [1.75-4.92] | <0.001 |
| No severa | 12 (21%) | 38 (67%) | | |

LDH: lactato deshidrogenasa.

La edad materna, paridad, edad gestacional y peso del recién nacido se muestran en promedio ± desviación estándar.

*T de student para muestras independientes.

Fuente: servicio de archivo del Hospital Regional Docente de Trujillo.

Tabla 2. Análisis bivariado de las complicaciones neonatales según el nivel de lactato deshidrogenasa materno.

| | LDH | | RR [IC95%] | Valor P |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|
| | ≥ 600 UI 57 (%) | < 600 UI 57 (%) | | |
| Complicaciones neonatales | | | | |
| Si | 43 (75%) | 13 (23%) | 3.18 [1.97-5.13] | <0.001 |
| No | 14 (25%) | 44 (77%) | | |
| Hipoglicemia neonatal | | | | |
| Si | 2 (4%) | 0 (0%) | 2.03 [1.68-2.46] | 0.476 |
| No | 55 (96%) | 57 (100%) | | |
| Ictericia neonatal | | | | |
| Si | 7 (12%) | 2 (4%) | 1.63 [1.09-2.44] | 0.165 |
| No | 50 (88%) | 55 (96%) | | |
| Sepsis neonatal | | | | |
| Si | 12 (21%) | 6 (11%) | 1.42 [0.96-2.10] | 0.123 |
| No | 45 (79%) | 51 (89%) | | |
| RCIU | | | | |
| Si | 7 (12%) | 1 (2%) | 1.86 [1.33-2.58] | 0.028 |
| No | 50 (88%) | 56 (98%) | | |
| Mortalidad neonatal | | | | |
| Si | 3 (5%) | 0 (0%) | 2.06 [1.69-2.49] | 0.079 |
| No | 54 (95%) | 57 (100%) | | |
| Bajo peso al nacer | | | | |
| Si | 24 (42%) | 8 (14%) | 1.86 [1.34-2.59] | 0.001 |
| No | 33 (58%) | 49 (86%) | | |
| Prematuridad | | | | |
| Si | 27 (47%) | 13 (23%) | 1.67 [1.17-2.36] | 0.006 |
| No | 30 (53%) | 44 (77%) | | |
| Ingreso a UCIN | | | | |
| Si | 22 (39%) | 7 (12%) | 1.84 [1.33-2.55] | 0.001 |
| No | 35 (61%) | 50 (88%) | | |

LDH: lactato deshidrogenasa; **RCIU:** Restricción del crecimiento intrauterino; **UCIN:** Unidad de cuidados intensivos.

Fuente: servicio de archivo del Hospital Regional Docente de Trujillo.

Tabla 3. Análisis del riesgo de complicaciones neonatales según el nivel de lactato deshidrogenasa materno.

| | COMPLICACIONES | | RR [IC95%] | Valor P |
|---------------------|----------------|--------------|------------------|------------------|
| | SI 56 (%) | NO 58 (%) | | |
| LDH ≥ 600 UI | | | | |
| Si | 43 (77%) | 14 (24%) | 3.31 [2.01-5.45] | <0.001 |
| No | 13 (23%) | 44 (76%) | | |

LDH: lactato deshidrogenasa.

Fuente: servicio de archivo del Hospital Regional Docente de Trujillo.

Tabla 4. Análisis multivariado de los factores de riesgo de complicaciones neonatales.

| | Valor p | RRa | IC 95% |
|---------------------|---------|-------|---------------|
| LDH ≥ 600 UI | <0.001 | 8.374 | 3.31 – 21.17 |
| PE severa | 0.034 | 4.661 | 1.125 – 19.31 |

LDH: lactato deshidrogenasa; PE: Preeclampsia; RRa: riesgo relativo ajustado.

Modelo de regresión logística construido con las variables LDH ≥ 600 UI (Si), Preeclampsia severa (Si). Tipo de parto (cesárea) y peso del recién nacido menor de 2500 gr (Si).

Fuente: servicio de archivo del Hospital Regional Docente de Trujillo.

IV. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue demostrar que el lactato deshidrogenasa en gestantes con preeclampsia es un marcador de complicaciones neonatales en recién nacidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo entre 2014 y 2018, ya que la morbi-mortalidad neonatal representa un gran problema en nuestro país. Así mismo, es conocido que el LDH es un marcador de severidad la preeclampsia al correlacionarse con el daño celular, esto ha llevado a algunos investigadores a estudiar el rol del LDH en las complicaciones neonatales y así poder tener otra herramienta que ayude a identificar estos pacientes de alto riesgo, para prevenir las complicaciones neonatales, con la consiguiente disminución de la morbi-mortalidad materna y neonatal.

La edad gestacional promedio de quienes tuvieron LDH elevado fue menor que la del grupo no expuesto (36.6 vs 37.7 semanas, $p=0.008$), aunque esta diferencia no fue significativa (0.051), estos resultados son concordantes con otros estudios, tales como el de Jaiswar S, et al, quienes encontraron una edad gestacional de 37 semanas en gestantes con LDH no elevado y 35.7 semanas en quienes tenían LDH elevado (30); de manera similar la investigación de Andrews L, et al, determinaron que la edad gestacional de las pacientes con LDH elevado era menor en comparación con el grupo LDH no elevado (36.6 vs 37.2 semanas, respectivamente) (29).

El resultado anterior se relaciona con el hecho de una mayor proporción de neonatos prematuros en quienes tuvieron LDH elevado (47 vs 23%), lo que significó que la LDH elevada incrementa en 1.67 veces el riesgo de prematuridad en los hijos (Tabla 2). Como se observa, hay una concordancia en que la edad gestacional es menor en las pacientes con LDH elevado, probablemente por la misma complicación de la preeclampsia y su severidad en donde la gestante habría finalizado el embarazo incluso antes de las 37 semanas.

En cuanto al tipo de parto el más frecuente fue la cesárea para ambos grupos, tanto con LDH elevado (86%) y no elevado (83%), por lo que el tipo de parto no se asoció con el nivel de LDH. Al respecto Singh P, reporta una baja incidencia de cesárea para ambos grupos, en quienes presentaron LDH no elevado no se realizaron cesáreas (0%) y en quienes presentaron LDH elevado solo se habían intervenido a 3 gestantes ($p>0.05$) (28). Este resultado no solo muestra que el LDH elevado no se relaciona con más frecuencia de cesárea, también indica que en nuestro medio tenemos una alta tasa de cesáreas como solución de la preeclampsia, incluso existen estudios en donde evidencian más del 35% de cesáreas innecesarias (33). Por lo tanto, al ser la cesárea el medio principal de resolución de la preeclampsia, era esperable una alta frecuencia en ambos grupos, explicando así por qué no existió diferencia significativa.

Las complicaciones neonatales se presentaron en el 75% de los hijos de madres con LDH elevado y tan solo en el 23% del grupo con LDH no elevado (tabla 2); así mismo se observó que del grupo de recién nacidos que presentaron complicaciones, el 77% era hijo de madre con LDH elevado, y solo el 24% de

neonatos sin complicaciones eran hijos de madres con LDH elevado (RR: 3.31, $p < 0.001$), finalmente se realizó un análisis multivariado que indicó que el LDH materno mayor o igual a 600 UI/L es un factor de riesgo independiente de complicaciones neonatales (tabla 4). Estos resultados son compartidos por Andrews L, et al, quien determinó que los altos valores de LDH materno se correlacionan con las complicaciones neonatales (29); de forma similar Singh P, et al, lograron identificar un incremento significativo de la frecuencia de complicaciones neonatales en hijos de madres con LDH por encima de las 600 UI/L, principalmente prematuridad y muerte neonatal (28). Gupta A, et al, también indicaron un incremento significativo del riesgo de complicaciones neonatales e madres con más de 600 UI/L de LDH en comparación con quienes tenían menores niveles de LDH ($p < 0.05$) (34).

Al respecto, pocos autores han relacionado los valores de LDH materna con la morbilidad neonatal, hasta el momento no existe una explicación fisiopatológica exacta en como esta enzima materna puede indicar complicaciones en el recién nacido. Los investigadores proponen que como la LDH es una enzima indicativa de estrés oxidativo e hipoxia celular, un incremento en su valor se correlaciona hacia un mayor estrés o muerte celular por hipoxia celular (26). En la preeclampsia, en donde ya existe daño endotelial, la LDH sugiere hemólisis eritrocitaria y por lo tanto gravedad de la preeclampsia, relacionándose con la mortalidad de la paciente (27). Entonces, las gestantes con LDH elevado tendrán mayor probabilidad de complicación y de terminar el embarazo antes de lo adecuado, en donde el feto puede ser inmaduro, de menor peso o con alteraciones hipóxicas debido al daño endotelial de la circulación feto-placentaria, haciéndolos más propensos a complicaciones al nacer.

El peso del RN en el grupo de gestantes con LDH elevado fue significativamente menor que el grupo con LDH no elevado (2456 vs 2817 gramos, respectivamente). El LDH elevado incrementó el riesgo de bajo peso al nacer en 1.86 veces ($p=0.001$). Jaiswar P, et al, concuerda con estos resultados al encontrar un menor peso en quienes tenían el antecedente de madre con LDH elevado (2426 vs 1992 gramos, $p=0.019$) (30). De forma similar Gupta A, et al, determinó un menor peso en quienes estaban afectados por una madre con LDH elevado, además indicó un incremento del 26% de bajo peso al nacer en dicho grupo de pacientes ($p<0.01$) (34). En relación al peso, también se estudió la incidencia de la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), determinando mayor incidencia de RCIU en el grupo expuesto a LDH elevado que quienes no tenían el LDH elevado (RR: 1.86, $p=0.028$).

Estos resultados también son compartidos por Dacaj, Ramadan et al, quien explica los niveles elevados de LDH debido a los efectos de la hipoxia celular en los fetos afectados con RCIU (35) . Como sabemos RCIU y Preeclampsia guardan similitudes en cuanto a su etiopatogenia ya que ambos se asocian a una mala perfusión útero-placentaria secundaria a defectos en la invasión del trofoblasto (36), en consecuencia, en el RCIU también encontramos un flujo insuficiente y turbulento dentro del espacio intervilloso que genera estrés sobre el endotelio de las vellosidades coriales, alterando la absorción de nutrientes y de oxígeno lo cual conlleva a una hipoxia crónica que al final se resume en incapacidad de la placenta para ofrecerle al feto los recursos necesarios para su crecimiento y desarrollo (37), ocasionando así la disminución patológica del crecimiento normal del feto, que en términos prácticos representa un recién

nacido de menos del percentil 10 para su edad gestacional, por lo tanto, al aumentar el LDH en la preeclampsia esta determina mayor severidad, posiblemente, incrementando el riesgo de RCIU en los recién nacidos (38).

La severidad de la preeclampsia también fue evaluada como un factor interviniente para las complicaciones neonatales; luego de realizar el análisis multivariado se logró determinar que la preeclampsia con signos de severidad es un factor de riesgo independiente para complicaciones neonatales (RRa: 4.661, $p=0.034$). Esto ha sido indicado por otros autores como Kongwattanakul K, et al, quien señaló mayor incidencia de bajo peso, prematuridad y muerte neonatal en comparación con quienes no presentaron preeclampsia leve (39); de forma similar, Ngwenya S, et al, indicó mayor frecuencia de complicaciones neonatales en quienes presentaron preeclampsia severa (40), explicando que las complicaciones neonatales se relacionan con el daño endotelial y la inflamación sistémica producido en la madre, además de la prematuridad que en muchas ocasiones termina en necesidad de cuidados intensivos neonatales para el recién nacido.

Al respecto de la necesidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), el 12% de los neonatos hijos de madres con LDH no elevado fueron ingresados a UCIN, mientras que en el grupo con LDH elevado esta proporción se incrementó hasta el 39%, lo cual significó un incremento de 1.84 veces el riesgo de ingreso a UCIN si es hijo de madre con LDH elevado. Gupta A, et al, mostró un incremento del 28% en ingresos a UCIN en hijos de madres con LDH elevado (34); de manera similar Singh P, et al, determinaron un aumento del 16% en la necesidad de

UCIN ($p < 0.001$) (28), esto último es explicado por lo que se ha comentado líneas arriba, la prematuridad y la misma preeclampsia participan como noxas para el recién nacido, por lo que su necesidad de UCIN incrementará debido a la prematuridad y al daño celular que presenten.

El realizar el seguimiento de los datos fue un punto importante ya que permitió considerar distintos datos como las complicaciones neonatales o el ingreso a UCIN, sin embargo, una de las limitaciones fue la poca cantidad de pacientes con preeclampsia y resultados de LDH elevado en sus estudios de laboratorio al ingreso, ya que mientras el grupo de LDH no elevado se logró rápidamente, el grupo con LDH elevado no fue tan sencillo de obtener y no permitió incrementar la cantidad de participantes, lo cual hubiera sido deseable. Por otro lado, los datos para el estudio de las variables fue tomado de lo que estaba escrito en las historias clínicas, pudiendo presentarse un sesgo de información, que se trató de disminuir contrastando la información de la historia clínica materna con la historia clínica neonatal, el seguimiento solo se realizó hasta que el neonato fue dado de alta, por lo que no se pudo saber si el neonato falleció o se recuperó pasado ese tiempo. Finalmente, en el diagnóstico de RCIU algunos recién nacidos no presentaron una adecuada evaluación ecográfica dentro de sus controles prenatales, muchos de ellos porque eran de zonas alejadas y de bajos recursos, así que el diagnóstico de RCIU muchas veces se realizó cuando la gestante se encontraba en el área de alto riesgo obstétrico, incluso en el nacimiento al momento de pesar al recién nacido.

V. CONCLUSIONES

- El lactato deshidrogenasa elevado en gestantes con preeclampsia es un marcador de complicaciones neonatales.
- La proporción de gestantes pre-eclámpticas con lactato deshidrogenasa elevado y con complicaciones neonatales fue del 75%
- La proporción de gestantes pre-eclámpticas con lactato deshidrogenasa no elevado y con complicaciones neonatales fue del 23%.
- La preeclampsia con signos de severidad fue un factor de riesgo independiente para complicaciones neonatales en gestantes con preeclampsia.

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda ampliar el tiempo de seguimiento del recién nacido.
- Se recomienda la consideración del LDH materno en gestantes con preeclampsia en la evaluación del riesgo del neonato que está por nacer.
- Así mismo se recomienda ampliar la investigación mediante el dosaje de LDH en madres sin preeclampsia y comparar la incidencia de complicaciones neonatales.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Custer JW, Winters BD, Goode V, Robinson KA, Yang T, Pronovost PJ, et al. Diagnostic errors in the pediatric and neonatal ICU: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16: 29-36.
2. Weiss KJ, Kowalkowski MA, Treviño R, Cabrera-Meza G, Thomas EJ, Kaplan HC, et al. Needs assessment to improve neonatal intensive care in Mexico. *Paediatr Int Child Health*. 2015; 35:213-9.
3. Vieira MC, McCowan L, North R, Myers J, Walker J, Baker P. et al. Antenatal risk factors associated with neonatal morbidity in large-for-gestational-age infants: an international prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018.
4. Blasco M, Cruz M, Cogle Y, Navarro M. Principales factores de riesgo de la morbilidad y mortalidad neonatales. *MEDISAN*. 2018; 22(7): 578-99.
5. Ministerio de Salud. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar del Instituto Nacional de Estadística e Informática. MINSA. Perú. 2015.
6. Ruangkit C, Satpute A, Vogt BA, Hoyen C, Viswanathan S. Incidence and risk factors of urinary tract infection in very low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016;9:83-90.
7. Gebremedhin D, Berhe H, Gebrekirstos K. Risk factors for neonatal sepsis in public hospitals of Mekelle City, North Ethiopia, 2015: Unmatched Case Control Study. *PLoS One*. 2016;11:e0154798.
8. Senterre T, Minon JM, Rigo J. Neonatal ABO incompatibility underlies a potentially severe hemolytic disease of the newborn and requires adequate care. *Arch Pediatr*. 2011;18:279-82.
9. Wynn J. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28:135-40.
10. López W, Iglesias J, Bernárdez I. Morbilidad y factores de riesgo en neonatos de término atendidos en el Hospital Español de México. *Rev Sanid Milit Mex*. 2017; 71: 258-63.

11. Peña E, Reyna E, Mejía J, Reyna N, Torres D, Santos J. Proteína C reactiva en pacientes con preeclampsia y gestantes normotensas sanas. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2016; 43: 7-11.
12. Al N, Aziz F, Fareed M, Tabassuma H. A Brief Overview of Preeclampsia. *J Clin Med Res.* 2014; 6(1): 1–7.
13. Amel A. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2017; 56: 593-8.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(5): 1122-31
15. Saleem S, McClure E, Goudar S, Patel A, Esamai F, Garces A, et al. A prospective study of maternal, fetal and neonatal deaths in low and middle income countries. *Bull. World Health Organ.* 2014; 92: 605-612.
16. Szpilbarg N, Damiano A. Expression of aquaporin-3 (AQP3) in placentas from pregnancies complicated by preeclampsia. *Placenta.* 2017; 59: 57-60.
17. La Rosa M, Ludmir J. Manejo de la preeclampsia con elementos de severidad antes de las 34 semanas de gestación: nuevos conceptos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia.* 2014; 60(4): 1-7.
18. Sánchez S. Análisis de la mortalidad materna en la Disa V Lima Ciudad. Periodo 2000-2004. Dirección de Epidemiología. Disa V Lima Ciudad. 2005.
19. Dirección General de Epidemiología. Ministerio de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Reporte Epidemiológico de la Mortalidad materna en el Perú 2012. 2013.
20. Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia, *J. Leukoc. Biol.* 2013; 94(2): 247-57.
21. Kazemi E, Jannesari R. Level of High Sensitive C-reactive Protein and Procalcitonin in Pregnant Women with Mild and Severe Preeclampsia. *Adv Biomed Res.* 2017; 6: 140.

22. McDonald S, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux P. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: A systematic review and meta-analyses. *Am Heart J.* 2008; 156: 918-30.
23. Kalagiri R, Choudhury S, Carder T, Govande V, Beeram M, Uddin M. Neonatal Thrombocytopenia as a Consequence of Maternal Preeclampsia. *AJP Rep.* 2016;6(1):e42-7.
24. van Oostwaard M, van Eerden L, de Laat M, Duvekot J, Erwich J, Bloemenkamp K, Bolte A, et al. Maternal and neonatal outcomes in women with severe early onset pre-eclampsia before 26 weeks of gestation, a case series. *BJOG.* 2017; 124(9): 1440-7.
25. Dave, Anupama y col. "LDH (lactato deshidrogenasa): un marcador bioquímico para la predicción de resultados adversos en la preeclampsia y la eclampsia". *Revista de obstetricia y ginecología de la India* vol. 66,1 (2016): 23-9. doi: 10.1007 / s13224-014-0645-x
26. Umasatyashri Y. Role of LDH in preeclampsia-eclampsia as a prognostic marker: An observational study. *International Archives of Integrated Medicine* 2015; 9 (3):88-93.
27. Peraçoli J, Bannwart C, Romao M, Weel IC, Ribeiro VR, Borges V, et al. High levels of heat shock protein 70 are associated with pro-inflammatory cytokines and may differentiate early- from late-onset preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2013; 100(2): 129-34.
28. Singh P, Shailesh H, Marwah S, Mittal P, Kaur C. Role of Serum Lactate Dehydrogenase in Pregnancy Induced Hypertension with its Adverse Feto-Maternal Outcome- A Case-control Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2018; 12(5): QC19-QC23.
29. Andrews L. Correlation of serum lactate dehydrogenase and pregnancy induced hypertension with its adverse outcomes. *International Journal of Research in Medical Sciences* 2016; 4(5):1347-50.
30. Jaiswar S, Gupta A, Sachan R, Shaili M. Lactic Dehydrogenase: A Biochemical Marker for Preeclampsia–Eclampsia. *J Obstet Gynaecol India.* 2011; 61(6): 645-48.

31. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ginebra, 2008.
32. Ley que establece los Derechos de las personas usuarias de los servicios de la salud Ley N° 29414. Perú 2009.
33. Bobadilla L, León F. En torno a las cesáreas en el Perú: ¿solo un problema de cifras? Rev pery Ginecol obstet. 2017; 63(4): 659-660
34. Gupta A, Bhandari N, Kharb S, Chauhan M. Lactate dehydrogenase levels in preeclampsia and its correlation with maternal and perinatal outcome. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2019; 8(4): 1505-1510.
35. Dacaj R, Izetbegovic S, Stojkanovic G, Dreshaj S. Enzimas hepáticas elevadas en casos de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. Med Arch . 2016; 70 (1): 44-47. doi: 10.5455 / medarh.2016.70.44-47
36. Jiménez-Meléndez Juan Darío. Restricción del crecimiento intrauterino y preeclampsia; ¿Entidades completamente independientes ?. Medicas UIS . Diciembre de 2017 30 (3): 9-12.
37. Lacunza Paredes Rommel Omar, Ávalos Gómez Jorge. Restricción de crecimiento fetal y factores angiogénicos: un nuevo horizonte: a new horizon. Rev. peru. ginecol. Obstet. 2018 Jul; 64(3): 353-358
38. Carter E, Conner S, Cahill A, Rampersad R, Macones G, Tuuli M. Impact of fetal growth on pregnancy outcomes in women with severe preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2017; 8: 21-5.
39. Kongwattanakul K, Kaksiriwuttho P, Chaiyarach S, Thepsuthammarat K. Incidence, characteristics, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and HELLP síndrome. Int J Womens Health. 2018; 10(1): 371–377.
40. Ngwenya S. Severe preeclampsia and eclampsia: incidence, complications, and perinatal outcomes at a low-resource setting, Mpilo Central Hospital, Bulawayo, Zimbabwe. Int J Womens Health. 2017; 9(1): 353-357.

ANEXOS

ANEXO 01

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Lactato deshidrogenasa en gestantes con preeclampsia como marcador de complicaciones neonatales”

| | |
|--|---|
| Complicación neonatal | <ul style="list-style-type: none"> • SI () • NO () |
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hipoglicemia neonatal. () ✓ Ictericia neonatal. () ✓ Sepsis neonatal. () ✓ RCIU. () | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Mortalidad neonatal. () ✓ Bajo peso al nacer. () ✓ Prematuridad. () ✓ Ingreso a UCIN. () |
| LDH elevado | <ul style="list-style-type: none"> • SI () • NO () • _____ UI/L |
| Edad gestacional | <ul style="list-style-type: none"> • _____ semanas |
| Peso del recién nacido | <ul style="list-style-type: none"> • _____ Gramos |
| Tipo de parto | <ul style="list-style-type: none"> • Eutócico () • Cesárea () |
| Paridad | <ul style="list-style-type: none"> • _____ Hijos |
| Edad materna. | <ul style="list-style-type: none"> • _____ Años |
| Severidad de la preeclampsia | <ul style="list-style-type: none"> • No severa () • Severa () |