

ORIGINALES

Valoración de la determinación de la enzima lactato deshidrogenasa en los trastornos hipertensivos del embarazo

M. Gassó^a, J. Gómez-Arias^b, M.C. Romero^b y M.V. Camacho^b

^aSección de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Médico-Quirúrgico de Jaén. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. España.

^bUnidad de Ginecología. Hospital Universitario Médico-Quirúrgico de Jaén. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. España.

ABSTRACT

Introduction: Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) and pre-eclampsia in particular, are some of the most serious complications that can affect mother and foetus. Numerous clinical and laboratory tests have been used in the search for an indicator for HDP; amongst the latter, lactate-dehydrogenase enzyme stands out.

Objective: To evaluate the correlation of the different isoenzymatic forms of LDH (lactate-dehydrogenase) with the different indicative parameters of affection and severity for the cases with HDP.

Material and methods: Lactate-dehydrogenase enzyme and each of its 5 isoenzymes was studied in 30 patients who, during the course of their pregnancies, were found to have arterial pressure with a maximum value of 140 mm Hg and a minimum value of 90 mm Hg. Measurements were made using serum extracted within 24 hours of their admission.

Results: We did not find any correlation between the total LDH and the isoenzymes 1,2,3 and 4 in any of the parameters studied. LDH-2 showed a strong correlation with GOT and GPT. LDH-5 showed correlation with proteinuria and GOT and also with maximum arterial tension and haematocrit. We did not find any correlation between maximum and minimum arterial tension ($r=.266$, $p=.156$, $n=30$), nor of the maximum arterial tension with any of the biochemical or haematological parameters evaluated. However we found a strong positive correlation between minimum arterial tension and uric acid and GOT values and that was almost significant for GPT ($p=.06$).

Conclusions: We consider that the determination of LDH-5 in cases of HDP, and its increase in serum, is an indicator as it presents a strong correlation with

important alterations in this clinical picture, such as the proteinuria and the hepatic and haematological alterations described in this pathology.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE), en general, y la preeclampsia, en particular, son algunas de las complicaciones más graves que pueden afectar a madre y feto. El tratamiento sintomático pretende reducir las cifras tensionales para evitar las complicaciones maternas y fetales. La preeclampsia es poco frecuente en la actualidad, pero sigue siendo una complicación grave de la gestación. Su frecuencia suele oscilar alrededor del 5%, aunque esta cifra en España es mas baja, alrededor del 2,5%.

La enfermedad que pueden desarrollar en el organismo es multiorgánica y polisintomática, y pueden implicarse la coagulación, el riñón y el hígado, por vía de una alteración endotelial, fundamentalmente¹. De origen aún no totalmente aclarado —aunque se postula con fuerza la etiología inmunológica—, esta afección provocaría fenómenos trombóticos en la pared vascular, disminución de volemia y vasoconstricción secundaria². Si bien el único tratamiento realmente eficaz es la finalización del embarazo, retrasarlo es a veces esencial en cuanto a la mortalidad y la morbilidad perinatales, en caso de prematuridad. Desde hace unos años, numerosas investigaciones sobre la fisiopatología de este trastorno han permitido conocer los mecanismos que concurren en la aparición de la preeclampsia y sus complicaciones, y desarrollar métodos terapéuticos preventivos.

Son muchas las pruebas clínicas y de laboratorio que se han utilizado en busca de un indicador de afección de los THE. Entre los segundos destaca la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). Es una enzima del metabolismo intermedio, presente en todas las células

Aceptado para su publicación el 2 noviembre de 2004.

del organismo bajo 5 formas isoenzimáticas diferentes. Los distintos tejidos contienen diferentes cantidades y formas; así, mientras que el corazón, el riñón, el cerebro y los hematíes muestran un predominio de la LDH-1, las LDH-2, 3 y 4 destacan en el pulmón, el bazo, las glándulas endocrinas, los nódulos linfáticos y las plaquetas, y la LDH-5 se encuentra fundamentalmente en el hígado y el músculo esquelético^{3,4}.

Se ha propuesto que los perfiles isoenzimáticos varían de acuerdo con las necesidades metabólicas particulares de los diferentes tejidos y que esta variación puede producirse en respuesta a procesos patológicos, como isquemia, inflamación, necrosis o cáncer⁵. Los valores plasmáticos considerados como normales obedecen a la renovación celular, por lo que un aumento de sus valores en suero responde siempre a un daño celular o a necrosis⁶. La afección multiorgánica que puede llegar a producirse en los THE recomendó la determinación de las distintas isoenzimas de la LDH para determinar el grado de gravedad y afección de distintos sistemas⁷.

Hace 2 años, incluimos la determinación de LDH de forma sistemática en pacientes con THE y pre-eclampsia, y decidimos evaluar su validez como indicador o complemento de la gravedad de estos trastornos.

Los objetivos de este trabajo fueron valorar la correlación de las distintas formas isoenzimáticas de LDH con los distintos parámetros indicativos de afectación y gravedad en los casos de THE y evaluar la necesidad de seguir manteniendo su determinación.

MATERIAL Y MÉTODO

Se han estudiado la enzima LDH y cada una de sus 5 isoformas, en pacientes de los últimos 18 meses, a las que en el curso de su gestación se le encontraron valores de presión arterial (PA) máxima de 140 mmHg en la tercera fase de Korotkow, y PA mínima de 90 mmHg en la quinta fase. Para que se consideraran válidas, las tomas tuvieron que repetirse a los 5 min de la primera, y al menos una vez en las 24 h siguientes, en las que se determinaron cada 4 h, siempre en decúbito lateral izquierdo. De los valores obtenidos, se consignó la toma en que la mínima era menor. Fue imprescindible que la hipertensión no existiera previa al embarazo, descartando así la hipertensión crónica o sobreañadida. No fue imprescindible la presencia de proteinuria ≥ 2 g/1.000 ml, para su inclusión en el estudio, aunque en todos los casos ésta se cuantificó.

Las determinaciones se efectuaron en suero sanguíneo, y la extracción se realizó antes de las 24 h de su

ingreso, tanto de la LDH como del resto de los parámetros evaluados. Se determinó la LDH total y cada una de sus 5 isoformas. La actividad de LDH se midió a 37 °C, en un autoanalizador Hitachi 917, con reactivos Boehringer Mannheim (Automated Analysis for BM/Hitachi Sistemas). Las isoenzimas se separaron por electroforesis con el sistema Paragon, y se utilizaron kits Tactate Dehydrogenase Isoenzyme Electrophoresis (Beckman Instruments). Se utilizó gel de agarosa tamponado con un pH de 8,2. La electroforesis tuvo lugar a 100 voltios durante 20 min; una vez finalizada, se incubaron los geles con un sustrato específico para la enzima durante 30 min a 45 °C en cámara húmeda. La cantidad relativa de las bandas se cuantificó a 600 nm, en un densitómetro Appraise (Beckman), y la actividad de cada isoenzima se calculó como porcentaje de la actividad enzimática total.

Los resultados se correlacionaron con los valores bioquímicos (ácido úrico, transaminasas) y hematológicos (coagulación, hematíes, hemoglobina), así como con las cifras de PA y proteinuria. Se desechó a todas las pacientes que no reunieran la totalidad de las determinaciones, o que no hubieran terminado su gestación en nuestro centro. Eso nos permitió reunir a 30 pacientes. Los datos se introdujeron y procesaron en SPSS-PC, se utilizó la correlación de Pearson como estadístico principal para variables cuantitativas y se estableció el nivel de significación en $p < 0,05$.

RESULTADOS

Valores epidemiológicos

En cuanto a la paridad, el 50% fueron nulíparas y el 50%, primíparas o multíparas. En lo referente a los antecedentes obstétricos (antecedentes de pérdidas reproductivas fetales o embrionarias), en 27 pacientes (90%) no había habido pérdidas y en 3 sí (10%). Ninguna paciente presenta antecedentes de THE en gestaciones anteriores (tabla I).

La edad mínima fue de 21 años, y la máxima, de 42. Cabe destacar que no había ninguna adolescente. No hubo tendencia a la agrupación en ningún tramo. En cuanto a la edad gestacional, no detectamos alteraciones antes de las 28 semanas, con un máximo de acumulación en la 31 (13,3%), y sobre todo en la 36 (33,3%). De todas maneras, creemos que este valor carece de relevancia, ya que, en ausencia de sintomatología específica, puede tener más relación con la edad gestacional a la que se realizó la exploración que con la aparición del trastorno hipertensivo (tabla II).

TABLA I. Datos epidemiológicos

| | | N | PORCENTAJE |
|--------------------------|---------------|----|------------|
| Paridad | Primigrávidas | 15 | 50 |
| | Múltiparas | 15 | 50 |
| Antecedentes obstétricos | Sin pérdidas | 27 | 90 |
| | Con pérdidas | 3 | 10 |
| THE previos | Sin | 0 | 0 |

THE: trastornos hipertensivos del embarazo.

TABLA II. Datos epidemiológicos

| | MEDIA | MODA | MÍNIMA | MÁXIMA | N |
|-------------------------|--------|------|--------|--------|----|
| Edad (años) | 33 | | 24 | 42 | 30 |
| Edad gestacional (años) | 34,2 | 36 | 28 | 39 | 30 |
| PA máxima | 153,5 | 150 | 140 | 170 | 30 |
| PA mínima | 95,33 | 90 | 90 | 110 | 30 |
| Proteinuria (g/l) | 182,83 | 50 | 25 | 420 | 30 |

PA: presión arterial.

Valores determinados

No encontramos correlación alguna entre las PA máxima y mínima ($r = 0,266$; $p = 0,156$; $n = 30$), y tampoco entre la PA máxima y ninguno de los parámetros bioquímicos o hematológicos evaluados. En cambio, encontramos una fuerte correlación positiva entre la PA mínima y los valores de ácido úrico y transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), que casi fue significativa para la transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) ($p = 0,06$) (tabla III).

En el 50% de los casos, las pacientes no presentaban una proteinuria igual o superior a 2 g. No hubo correlación entre la proteinuria, las PA ni los otros parámetros de afección (tabla IV).

Lactato deshidrogenasa (tabla V)

– *LDH total*. No se encontró correlación con el resto de las determinaciones estudiadas.

– *LDH-1*, 3 y 4. Tampoco se encontró correlación con la proteinuria, el ácido úrico, la GOT, la GPT, los hematológicos, las plaquetas, la PA máxima y la PA mínima.

– *LDH-2*. Existe una significativa correlación negativa, con ambas transaminasas. Esta correlación es prácticamente idéntica para las 2, con valores de r de -381 y -387 , respectivamente.

– *LDH-5*. Encontramos una importante significación con la proteinuria, así como con la GOT, aunque no con la GPT; esta cuestión se verá con detalle en la «Discusión». Igualmente, existe correlación con el hematocrito y la PA máxima ($p = 0,06$).

Correlación de la GOT con los valores hematológicos

Creemos que merece la pena destacar la fuerte correlación que se ha encontrado entre la GOT y los valores hematológicos de los hematíes y hemoglobina, y el número de plaquetas (tabla VI).

DISCUSIÓN

Una aproximación inicial sobre el número de casos nos indica que es evidente que 30 no es una cifra importante, aunque creemos que sí suficiente para una primera valoración de los resultados, para evaluar la importancia de la LDH como marcador de la afección de distintos órganos en los THE y, en función de ello, valorar si es conveniente continuar la determinación de LDH como valor de rutina en el diagnóstico y el control de las alteraciones tensionales en la gestación.

Creemos que la opción de incluir los THE sin y con proteinuria (preeclampsia) juntos es válida, ya que en este caso la hipertensión sólo es un síntoma más de una enfermedad que no se presentaba fuera del embarazo, como ocurrió en todos nuestros casos. La imposibilidad de una clasificación y una definición correctas de los THE se demuestra por los múltiples intentos que se han sucedido y se suceden. Al querer llevar a cabo una valoración de la LDH y su valor en los THE creemos que ésta debería incluir las hipertensiones de cualquier tipo que hubieran aparecido durante la gestación.

Entre los datos epidemiológicos, queremos destacar el hecho de no encontrar ninguna adolescente me-

TABLA III. Correlación entre la presión arterial y los valores bioquímicos y hematológicos

| | | ÁCIDO ÚRICO | GOT | GPT | HEMATOCRITO | PLAQUETAS |
|-----------|---------------|-------------|-------|-------|-------------|-----------|
| PA máxima | r de Pearson | 0,183 | 0,338 | 0,244 | 0,094 | -0,079 |
| | Significación | 0,333 | 0,067 | 0,193 | 0,620 | 0,679 |
| PA mínima | r de Pearson | 0,393 | 0,425 | 0,343 | 0,248 | -0,150 |
| | Significación | 0,032 | 0,019 | 0,063 | 0,186 | 0,430 |
| | N | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |

PA: presión arterial; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

TABLA IV. Proteinuria y correlación con otros parámetros bioquímicos

| | | PA MÁXIMA | PA MÍNIMA | ÁCIDO ÚRICO | GOT | GPT | HEMATOCRITO | PLAQUETAS |
|-------------|---------------|-----------|-----------|-------------|-------|--------|-------------|-----------|
| Proteinuria | r de Pearson | 0,260 | -0,072 | 0,153 | 0,004 | -0,139 | 0,158 | -0,166 |
| | Significación | 0,165 | 0,706 | 0,419 | 0,985 | 0,463 | 0,403 | 0,381 |
| | N | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |

PA: presión arterial; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.

TABLA V. Lactato deshidrogenasa (LDH) total

| | | PROTEINURIA | ÁCIDO ÚRICO | GOT | GPT | HEMATOCRITO | PLAQUETAS | PA MÁXIMA | PA MÍNIMA |
|-------|---------------|-------------|-------------|--------|--------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| LDH | r de Pearson | 0,155 | -0,028 | 0,168 | -0,042 | 0,225 | 0,151 | 0,245 | 0,034 |
| | Significación | 0,412 | 0,883 | 0,375 | 0,826 | 0,233 | 0,425 | 0,191 | 0,860 |
| | N | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| LDH-2 | r de Pearson | -0,178 | -0,120 | -0,381 | -0,387 | -0,107 | 0,180 | -0,085 | -0,248 |
| | Significación | 0,347 | 0,527 | 0,038 | 0,034 | 0,575 | 0,341 | 0,654 | 0,187 |
| | N | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| LDH-5 | r de Pearson | 0,505 | 0,019 | 0,425 | 0,284 | 0,397 | -0,140 | 0,329 | 0,155 |
| | Significación | 0,004 | 0,919 | 0,019 | 0,128 | 0,030 | 0,460 | 0,076 | 0,415 |
| | N | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |

GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; PA: presión arterial.

TABLA VI. Correlación de la transaminasa glutámico oxalacética con los valores hematológicos

| | | HEMATÍES | HEMOGLOBINA | PLAQUETAS |
|-----|---------------|----------|-------------|-----------|
| GOT | r de Pearson | 0,452 | 0,552 | -0,507 |
| | Significación | 0,012 | 0,002 | 0,004 |
| | N | 30 | 30 | 30 |

nor de 21 años en nuestras pacientes (tabla II), así como la no existencia de antecedentes de THE en gestaciones anteriores, y que no hubo ninguna pérdida feto/neonatal (tabla I). Los pesos fetales oscilaron entre 1.530 y 3.900 g.

No hemos encontrado relación de los valores de PA máxima con los indicadores estudiados (tabla III), pero sí, en cambio, la hemos hallado en los valores de la PA mínima con el ácido úrico y la GOT, lo que apoya el hecho de que sería el aumento de la PA mínima la que produciría una mayor lesión glomerular (endoteliosis glomerular), una disminución del filtrado glomerular y un aumento del ácido úrico en sangre⁹, aunque no hemos encontrado relación entre este último y la proteinuria (tabla IV).

En cuanto a la correlación entre la PA mínima y la GOT, creemos que está más relacionada con el aumento de esta última en la hemólisis¹⁰ —que se produciría como consecuencia de la lesión endotelial y la consiguiente salida de GOT del hematíe— que con la posible lesión hepática también descrita en los THE, ya que no existe correlación con la GPT, más específica de esta afección, aunque por estrecho margen (tabla III).

En cuanto a la LDH total (tabla V) no se ha observado correlación con ninguno de los parámetros evaluados. Es posible que nuestros casos no presentaran la suficiente gravedad para provocar una alteración global de la LDH. La isoforma 1 tampoco mostró correlación, aunque es la que se considera más específica en el hígado. La afección hepática con necrosis periportal se relaciona con el cuadro hipertensivo¹¹. El relativamente ligero aumento de la LDH en la necrosis hepática no está aún suficientemente explicado. Posiblemente, ello puede estar relacionado con la liberación simultánea de un inhibidor¹².

En el estudio de la LDH-2 (tabla V) hemos encontrado una significativa correlación negativa tanto con la GOT como con la GPT. La forma 2 presenta una composición de monómeros H de tipo miocárdico sobre los M y el músculo esquelético; además, tiene relevancia en el infarto de miocardio y las anemias, y menos sobre los trastornos hepáticos. En principio, no hemos sido capaces de encontrar una explicación a esta correlación negativa con ambas transaminasas.

La LDH-5 (tabla V) ha presentado una mayor actividad, y se ha correlacionado positivamente con el hematocrito y más intensamente con la proteinuria, lo que la asociaría con el daño renal, y la GOT. Creemos que la asociación con esta última, y no con la GPT, más específica de las alteraciones hepáticas, asocia la LDH-5 con las alteraciones hematológicas con las que la GOT muestra una importante correlación (tabla VI).

CONCLUSIÓN

Consideramos que la determinación de la LDH-5 en los casos de THE y su aumento en suero es un indicador de valía, ya que presenta una fuerte correlación con alteraciones importantes en este cuadro, como la proteinuria, y con las alteraciones hematológicas descritas en esta afección.

La necesidad de efectuar una electroforesis completa de todas las isoformas, así como la existencia de indicadores tales como la GOT —con connotaciones muy parecidas o superiores— deben hacer valorar su determinación en los THE.

RESUMEN

Introducción: Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE), en general, y la preeclampsia, en particular, son algunas de las complicaciones más graves que pueden afectar a madre y feto. Son muchas las pruebas clínicas y de laboratorio que se han utilizado en busca de un indicador de afección de los THE. Entre los segundos destaca la enzima lactato deshidrogenasa (LDH).

Objetivo: Valorar la correlación de las distintas formas isoenzimáticas de LDH con los distintos parámetros indicativos de afección y gravedad en los casos de THE.

Material y método: Se han estudiado la enzima LDH y cada una de sus 5 isoformas, en 30 pacientes, a las que, en el curso de su gestación, se les encontraron valores de presión arterial (PA) máxima de 140 mmHg y mínima de 90 mmHg. Las determinaciones se efectuaron en suero sanguíneo y la extracción se realizó antes de las 24 h de su ingreso.

Resultados: No encontramos correlación entre la LDH total ni de las isoformas 1, 3 y 4, con ninguno de los parámetros estudiados. La LDH-2 sí mostró una fuerte correlación con la transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y la transaminasa glutámico-pirúvica (GPT). La LDH-5 mostró correlación con la proteinuria y la GOT, así como con la PA máxima y el hematocrito. No encontramos correlación alguna entre las PA máxima y mínima ($r = 0,266$; $p = 0,156$; $n = 30$), ni de la máxima con ninguno de los parámetros

bioquímicos o hematológicos evaluados. En cambio, encontramos una fuerte correlación positiva entre la PA mínima y los valores de ácido úrico y GOT, que casi fue significativa para la GPT ($p = 0,06$).

Conclusiones: Consideramos que la determinación de la LDH-5 en los casos de THE y su aumento en suero son indicadores, al presentar una fuerte correlación con alteraciones importantes en este cuadro, como la proteinuria, y con las alteraciones hepáticas y hematológicas descritas en esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. National High. Blood Pressure Education Program Working Group. Report on high blood pressure in pregnancy. J Obstet Gynecol. 1990;163:1691-712.
2. Scott JR, Hammond CB, Spelacy W. Tratado de obstetricia y ginecología de Doufotile. 6ª ed. México, D.F: Interamericana; McGrawHill; 1994. p. 127-64.
3. Wroblewski F, Gregory KF. Lactic dehydrogenase isoenzymes and their distribution in normal tissue and plasma and in disease states. Ann NY Acad Sci. 1961;94:912-32.
4. Moss DW, Henderson AR, Kacmar JF. Enzymes. En: Tietz NW, editor. Textbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders; 1986. p. 678-98.
5. Lott JA, Stang JM. Serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis and differential diagnosis of myocardial ischemia and necrosis. Clin Chem. 1980;26:1241-50.
6. Sánchez MR, Oliver C, Peña M, Hurtado J, Samaniego M. Isoenzimas de lactato deshidrogenasa en el suero y aspirado bronquial de recién nacidos con dificultad respiratoria de etiología diversa. An Esp Pediatr. 1966;45:62-6.
7. American College of Obstetrics and Gynecology. Hypertension in pregnancy. ACOG. Tech Bull. 1996;219:1-8.
8. Comino Delgado R. Estados hipertensivos del embarazo. Valladolid: Secretariado de Publicaciones. Universidad de Valladolid; 1985. p. 21-51.
9. Magann EF, Martin JN Jr. The laboratory evaluation of hypertensive gravidas. Obstet Gynecol Surv. 1995;50:138-45.
10. I, Henry JB Davidsohn. Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio. Tomo I. 8.ª ed. Barcelona: Salvat; 1988. p. 298-9.
11. Martin JN Jr. Early knock of severe preeclampsia; admission butterfly of symptoms and laboratory test to predict. Likely bood of subsequent significant maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol. 1999;180:1407-14.
12. Todd-Sanford, Davidsohn I, Henry JB, editores. Diagnóstico y tratamiento clínico por el laboratorio. Tomo I. 8.ª ed. Barcelona: Salvat; 1988. p. 323-34.