

ORIGINAL

Valores de antitrombina, proteína C y proteína S en parejas madre-recién nacido durante el posparto



Maria Garrido-Barbero^a, Juan Arnaez^{a,b,e,*}, Ana Martín-Ancel^c, Hermenegildo González^d y Alfredo García-Alix^{b,e}

^a Unidad de Neonatología, Complejo Asistencial Universitario de Burgos, Burgos, España

^b Fundación NeNe, Madrid, España

^c Unidad de Neonatología, Centro de Medicina Maternofetal y Neonatal de Barcelona (BCNatal), Hospital Sant Joan de Déu y Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^d Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

^e Profesor Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN), Nueva Jersey, EE. UU.

Recibido el 19 de agosto de 2022; aceptado el 17 de diciembre de 2022

Disponible en Internet el 13 de marzo de 2023

PALABRAS CLAVE

Antitrombina;
Proteína C;
Proteína S;
Neonato;
Puerperio

Resumen

Introducción: El objetivo fue establecer valores de normalidad de antitrombina (AT), la proteína C (PC) y la proteína S (PS) dentro de la primera semana después del nacimiento en el binomio madre-recién nacido, ajustados por factores obstétricos y perinatales, según 2 métodos de laboratorio diferentes.

Métodos: Se realizaron determinaciones en 83 neonatos a término sanos y sus madres, con 3 grupos de edad posparto: días 1-2, 3 y 4-7.

Resultados: No hubo diferencias para ninguna de las proteínas en los distintos grupos de edad de los neonatos y las madres dentro de la primera semana posparto. El análisis ajustado no mostró ninguna asociación con factores obstétricos o perinatales. Los valores de AT y PC en las madres fueron mayores que en los neonatos ($p < 0,001$), mientras que la PS mostró valores similares. La correlación global de los valores entre los pares madre-recién nacido fue escasa, salvo para la PS libre en los siguientes 2 días al parto. Aunque no se encontraron diferencias entre los 2 métodos de laboratorio, los valores absolutos fueron diferentes.

© 2023 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juan.arnaez@neurologianeonatal.org (J. Arnaez).

KEYWORDS

Antithrombin;
Protein C;
Protein S;
Infant;
Puerperium

Thrombin, protein C, and protein S values in mother-infant dyads in the postpartum period**Abstract**

Introduction: The objective of the study was to establish the normal range for the levels of antithrombin (AT), protein C (PC), and protein S (PS) in the first week post birth in mother-infant dyads, adjusting for obstetric and perinatal factors, based on 2 different laboratory methods.

Methods: We took measurements in 83 healthy term neonates and their mothers, establishing 3 postpartum age groups: 1-2 days, 3 days, and 4-7 days.

Results: There were no differences in the levels of any of the proteins between the different age groups in neonates or mothers in the first week post birth. The adjusted analysis found no association with obstetric or perinatal factors. The AT and PC levels were higher in mothers compared to infants ($P < .001$), while the PS levels were similar in both. Overall, the correlation of maternal and infant protein values was poor, except for the levels of free PS in the first 2 days post birth. Although we found no differences based on which of the 2 laboratory methods was applied, the absolute values did differ.

© 2023 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El diagnóstico de una coagulopatía durante el puerperio puede suponer un reto en la práctica clínica, ya que durante este período hay cambios en el equilibrio hemostático tanto de la madre como del neonato¹⁻³. No obstante, se han realizado muy pocos estudios con objeto de establecer valores de normalidad en madres y neonatos en el período perinatal^{1,4,5}. Además, no se conoce si las características obstétricas y perinatales pueden afectar a las determinaciones ni si existe asociación entre los cambios de las proteínas anticoagulantes de las madres y sus recién nacidos en el período posparto.

Además, es recomendable que cada laboratorio defina rangos de referencia según la edad teniendo en cuenta las propias condiciones técnicas, ya que los resultados de las determinaciones son altamente dependientes de la metodología utilizada^{6,7}.

El objetivo fue establecer valores de normalidad de antitrombina (AT), proteína C (PC) y proteína S (PS) dentro de la primera semana después del nacimiento en el binomio madre-recién nacido, ajustados por factores obstétricos y perinatales, según 2 métodos de laboratorio diferentes.

Materiales y métodos

Se reclutaron pares de recién nacidos a término sanos y sus madres sin antecedentes familiares de coagulopatía en las maternidades de 2 hospitales terciarios. Se administró vitamina K por vía intramuscular a los recién nacidos según el estándar de atención. El estudio fue aprobado por los comités éticos de investigación de los hospitales participantes en el marco de un proyecto más amplio que incluía la investigación del rol de los factores trombofílicos en la etiopatogenia del infarto cerebral perinatal (PI08/1366). Se obtuvo el

consentimiento informado de los padres de los recién nacidos, así como de las madres para su propia participación.

Las muestras de sangre se obtuvieron en el momento de la extracción para el cribado metabólico neonatal rutinario. Se añadió una alícuota de 1 ml a solución tamponada de citrato de sodio al 3% con una parte de citrato por cada 9 de sangre. A continuación se extrajo el plasma centrifugando a 3.500 rpm y 4 °C durante 10 min. Los valores de AT, PC y PS se determinaron con 2 técnicas y reactivos diferentes, y se expresaron como porcentajes ([tabla suplementaria S1](#)).

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se resumieron como frecuencias absolutas y relativas, y las cuantitativas como mediana y rango intercuartílico (RIC) o media y desviación estándar (DE) según su distribución. Las variables continuas se compararon mediante la *t* de Student o ANOVA si su distribución era normal, y en caso contrario mediante la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de Kruskal-Wallis, según fuera apropiado. Las variables categóricas (dicotómicas) se compararon mediante la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher.

Se utilizó el análisis multivariante para evaluar la asociación entre la acidosis perinatal, la edad gestacional, el sexo del recién nacido y el nacer pequeño para la edad gestacional con los valores de las proteínas de coagulación en el recién nacido y el tipo de parto, la edad y el índice de masa corporal materno con los valores de las proteínas de coagulación en las madres. Se calculó el coeficiente de correlación de Spearman (r_s) para determinar la fuerza y dirección de la asociación entre los valores de las proteínas en madres y recién nacidos.

Todos los *p*-valores reportados son bilaterales, y los inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. El análisis estadístico se llevó a cabo con los paquetes

Tabla 1 Valores de referencia de antitrombina, proteína C y proteína S (%) para recién nacidos y madres en el período de posparto

	Hospital A (N = 52) ^a				Hospital B (N = 31) ^b		
	Días 1-2	Día 3	Días 4-7	Total (Días 1-3)	Días 1-2	Día 3	Total (Días 1-3)
Neonatos							
<i>Antitrombina, n</i>	23	14	13	37	23	6	29
Media	62,3	60,9	61,6	61,7	60,3	66,3	60,3
Mediana	60,4	61,3	59,3	61,1	60	66,5	60
IC 95%	44-109	53-76	48-78	44-109	47-72	42-75	42-75
<i>Proteína C, n</i>	23	14	13	37	23	6	29
Media	41,1	41,4	35,7	41,2	34,7	38,2	35,4
Mediana	37	36,7	35,7	36,9	33	41	33
IC 95%	28-125	24-68	28-44	24-125	14-54	13-54	13-54
<i>Proteína S libre, n</i>	23	14	13	37	NA	NA	NA
Media	42,4	39,6	33,7	41,4			
Mediana	35,9	38,1	31,5	35,9			
IC 95%	17-129	25-61	6,0-61	17-129			
<i>Proteína S total, n</i>	NA	NA	NA	NA	21	6	27
Media					48	54,7	50,5
Mediana					49,3	57,7	50
IC 95%					35-71	43-63	35-71
Madres							
<i>Antitrombina, n</i>	22	15	15	37	24	6	30
Media	100,7	99,8	106,4	100,4	102,3	108,8	103,6
Mediana	99,4	98,1	104	98,6	102	109	104
IC 95%	67-144	87-117	78-143	67-144	81-134	90-123	81-134
<i>Proteína C, n</i>	22	15	15	37	24	6	30
Media	116,2	120,5	117,0	117,9	126,0	135,2	127,9
Mediana	114,7	119,1	119,1	115,9	128	134	128,5
IC 95%	74-152	95-149	72-143	74-152	90-166	105-176	90-176
<i>Proteína S libre, n</i>	22	15	15	37	NA	NA	NA
Media	42,6	44,8	48,2	43,5			
Mediana	39,5	46	56,8	42,3			
IC 95%	19-78	23-66	22-86	19-78			
<i>Proteína S total, n</i>	NA	NA	NA	NA	24	6	30
Media					52,1	59,5	53,6
Mediana					54	51,5	54
IC 95%					29-77	39-93	29-93

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NA: no aplicable; RIC: rango intercuartílico.

Para cada prueba, se muestra la media, mediana y los límites que incluyen al 95% de la muestra; n se refiere al número de muestras individuales en cada grupo.

^a Solo había 2 recién nacidos de un día de vida en el hospital A.

^b Solo había 2 recién nacidos de un día de vida en el hospital B. También había un único paciente de 4-7 días de edad (no incluido en la tabla).

de software SPSS®, versión 25 (IBM, Armonk, NY, EE. UU.) y Stata® versión 15.1 (StataCorp, College Station, TX, EE. UU.).

Resultados

Se invitó a participar a 88 neonatos sanos nacidos durante el período de estudio junto con sus madres. Cuatro familias rechazaron participar, y se reclutaron 84 pares de madre-recién nacido como controles. Se excluyó una familia por hiperhomocisteinemia. Las características principales de los binomios madre-recién nacido se resumen en la [tabla suplementaria S2](#).

La [tabla 1](#) presenta los valores de las 3 proteínas anticoagulantes determinados en cada hospital con los respectivos métodos de laboratorio. No se encontraron diferencias entre los recién nacidos y las madres en los valores medidos en la primera semana posparto según el grupo de edad en el análisis crudo ni en el ajustado por variables de confusión relacionadas con la madre o con el recién nacido. No se encontraron diferencias entre los 2 métodos de laboratorio.

Los valores de AT y PC fueron mayores en las madres que en los neonatos en todos los grupos de edad ($p < 0,001$). Los valores totales de PS fueron similares en madres y recién nacidos, y solo se observó una tendencia a valores mayo-

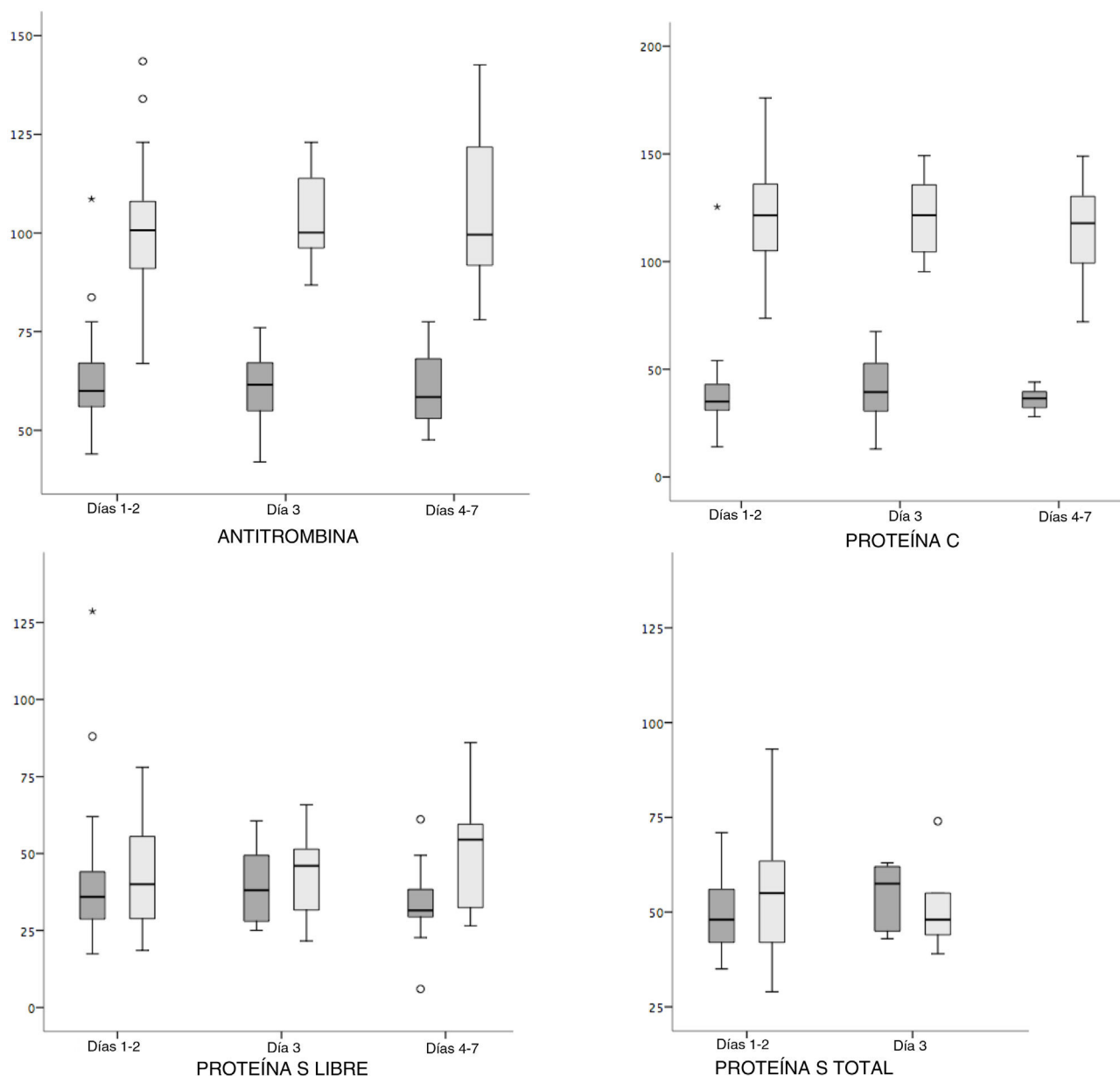


Figura 1 Comparación de valores maternos y neonatales de antitrombina, proteína C y proteína S en los binomios madre-recién nacido.

Clave: Mediana y rango intercuartílico de los valores de proteínas (%) maternos (gris claro) y neonatales (gris oscuro). Los valores de antitrombina (hospital A + B) y de proteína C (hospital A + B) fueron mayores en las madres que en los recién nacidos en todos los grupos de edad ($p < 0,001$), mientras que los valores de proteína S libre (hospital A) y proteína S total (hospital B) fueron similares en madres y recién nacidos.

res en madres en comparación con los neonatos en la PS libre entre los 4 y 7 días posparto ($p = 0,06$) (fig. 1, tabla 1).

El análisis de correlación mostró una asociación débil entre los valores maternos y neonatales de AT, PC y PS: r_s 0,157 ($p = 0,16$), r_s 0,268 ($p = 0,016$) y r_s 0,374 ($p = 0,001$), respectivamente. La asociación más fuerte entre los valores maternos y neonatales se observó en los valores de PS libre en el grupo correspondiente al primer y segundo día tras el parto, con una correlación moderada (r_s , 0,626; $p = 0,001$) (tabla suplementaria S3).

Discusión

La hemostasia es un proceso en evolución, ya que el sistema hemostático cambia y madura continuamente desde el período fetal hasta la vida adulta¹. Aunque 3 estudios previos han proporcionado valores medidos en la primera semana de vida, no realizaron comparaciones formales según la edad ni analizaron la influencia de las características maternas o del recién nacido^{1,4,5}. Consideramos que los resultados obtenidos son relevantes, especialmente para los hematólogos, los pediatras y los obstetras, ya que en

la práctica clínica surgen interrogantes sobre si los valores de estas proteínas cambian tras el parto en la madre o el recién nacido o si los valores alterados en uno de los 2 podrían ser indicativos de trastornos que hay que descartar o monitorizar en el otro.

Estudios previos han sugerido una asociación entre los niveles neonatales de estas proteínas y la acidosis perinatal⁸ o el nacer pequeño para la edad gestacional⁹. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró ninguna asociación entre los valores determinados y los factores perinatales, incluyendo el sexo.

En nuestro estudio, se confirmó que los niveles maternos de AT y PC fueron superiores a los del neonato en los primeros días tras el parto. Al mismo tiempo, los niveles de PS se mantuvieron en niveles similares, probablemente debido a la importante caída en los niveles maternos que sigue al parto en comparación con los niveles durante el embarazo^{2,3}. Por otro lado, aunque las proteínas anticoagulantes no cruzan la barrera placentaria¹⁰, exploramos la posible asociación entre los valores maternos y los de los neonatos. Se ha propuesto la hipótesis de que haya señales o cascadas de señalización comunes en respuesta a una situación estresante, como puede ser el parto, que podrían modificar o afectar a ambos entornos (el maternal y el neonatal) paralelamente⁵. Esto podría explicar la correlación moderada que se observó entre los valores de PS libre en madres y neonatos en los primeros 2 días tras el parto, pero no más adelante, cuando los cambios en el neonato se deben a la evolución de su sistema hemostático, que empieza a madurar tras la separación de la placenta. No obstante, la correlación entre los valores de la madre y el neonato fue muy baja para las proteínas restantes. Sería interesante explorar cómo puede verse afectada esta correlación en presencia de enfermedades en la madre que se asocien a cambios grandes en los niveles de estas proteínas.

En lo concerniente a las embarazadas, se conoce que el riesgo de tromboembolismo aumenta al poco de dar a luz, en gran medida porque el equilibrio hemostático se desplaza hacia la hipercoagulabilidad durante el embarazo¹¹. De hecho, se ha demostrado que la hemostasia en mujeres embarazadas y durante el puerperio difiere del de las mujeres no embarazadas^{2,3}. En nuestro estudio, no se compararon los valores de las proteínas posparto con valores determinados fuera del puerperio; en cualquier caso, no encontramos cambios en las determinaciones realizadas durante la primera semana tras el parto, ni en la asociación de estos valores con factores obstétricos como el tipo de parto, la edad o el índice de masa corporal. Solo encontramos un estudio en el que se realizaron determinaciones de estas proteínas en el primer y segundo día tras el nacimiento, pero que no incluyó una comparación formal de los valores².

Estudios previos han demostrado que los rangos de referencia para las pruebas de coagulación son analizador- y reactivo-dependientes⁶. Aunque no se encontraron diferencias entre los 2 métodos de laboratorio, los valores absolutos difirieron entre los 2 hospitales y en comparación con otros estudios publicados^{3,5}, corroborando la variabilidad previamente descrita entre distintos analizadores y reactivos. Cabe señalar que una comprensión inadecuada de estas diferencias en los valores absolutos puede llevar a diagnosticar coagulopatías en pacientes que no las tienen o a abordajes

terapéuticos que no están indicados⁶. Además, el estudio de las deficiencias de AT, PC y PS puede conducir a malinterpretaciones en el periodo neonatal, ya que en este grupo de pacientes solo niveles muy bajos o indetectables apoyan el diagnóstico de una deficiencia heterocigótica^{1,4,12}.

La principal limitación de nuestro estudio es que no se consiguió alcanzar la cantidad recomendable de 30 muestras por proteína en la mayoría de los grupos de edad requerida para obtener valores de normalidad de referencia precisos¹³.

En conclusión, en base a los hallazgos del estudio, los valores se mantienen estables durante la primera semana posparto tanto en las madres como en los neonatos, y se deben usar rangos de referencia según la edad específicos para el laboratorio para evitar tanto el sobrediagnóstico como la falta de diagnóstico.

Autorías

María Garrido realizó la recogida de datos y la búsqueda bibliográfica y redactó el manuscrito.

Juan Arnaez y Alfredo García-Alix participaron en el diseño del estudio, llevaron a cabo la investigación y contribuyeron a la redacción del manuscrito.

Ana Martín-Ancel participó en el trabajo de investigación y revisó el manuscrito.

Hermenegildo González contribuyó a la interpretación de datos y revisó el manuscrito.

Todos los autores aprobaron la versión definitiva del manuscrito.

Financiación

El estudio fue subvencionado por el Instituto de Salud Carlos III (PI08/1366) con ayuda del Fondo Europeo de Desarrollo Regional.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.12.011>.

Bibliografía

1. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*. 1987;70:165–72.
2. Szecsi PB, Jorgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010;103:718–27.
3. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997;73:31–6.

4. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, Furmedge J, Newall F, Chan A, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost.* 2006;95:362–72.
5. Attard C, van der Straaten T, Karlaftis V, Monagle P, Ignjatovic V. Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1850–4.
6. Monagle P, Ignjatovic V, Savoia H. Hemostasis in neonates and children: Pitfalls and dilemmas. *Blood Rev.* 2010;24:63–8.
7. Ignjatovic V, Kenet G, Monagle P, Perinatal and Paediatric Haemostasis Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Developmental hemostasis: Recommendations for laboratories reporting pediatric samples. *J Thromb Haemost.* 2012;10:298–300.
8. Salonvaara M, Riikonen P, Kekomaki R, Vahtera E, Mahlamäki E, Halonen P, et al. Effects of gestational age and prenatal and perinatal events on the coagulation status in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F319–23.
9. Mitsiakos G, Papaioannou G, Papadakis E, Chatziioannidis E, Giougi E, Karagianni P, et al. Haemostatic profile of full-term, healthy, small for gestational age neonates. *Thromb Res.* 2009;124:288–91.
10. Golomb MR. The contribution of prothrombotic disorders to peri- and neonatal ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:415–24.
11. Parunov LA, Soshitova NP, Ovanesov MV, Panteleev MA, Serebriyskiy II. Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015;105:167–84.
12. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE. Haemostasis, Thrombosis Task Force BCfSiH. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol.* 2002;119:295–309.
13. CLSI and IFCC. C28-A3 document; Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory: Approved guideline-third edition. 2008;28:1-76.