

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N°112

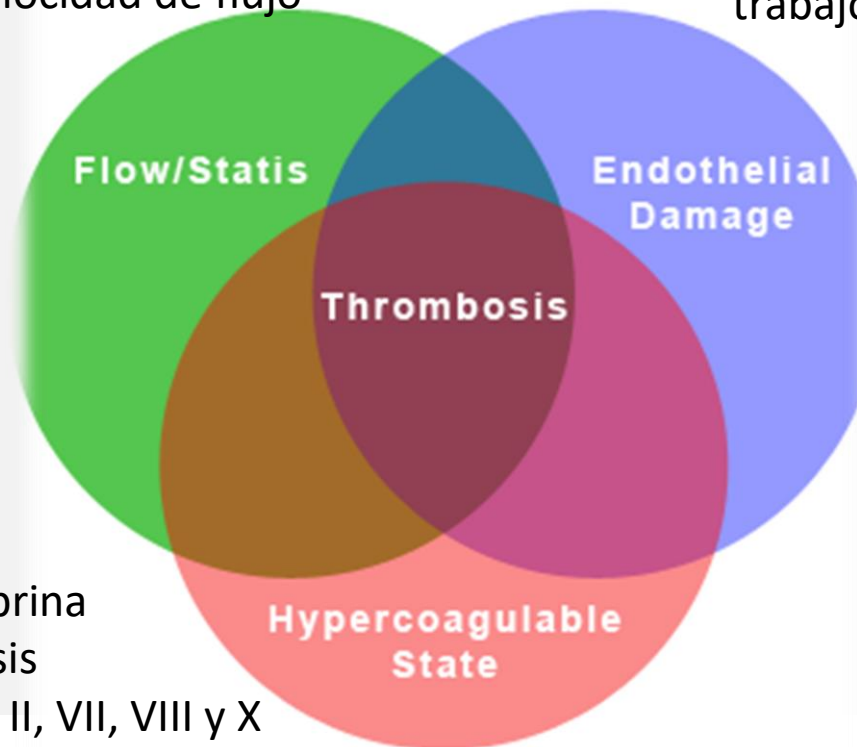
Anticoagulación en embarazo, parto y puerperio

Dra. Valeria Puebla Ríos, Dr.
Daniel Martin, Dr. Sergio de la
Fuente, Dra. Daniela Cisternas

Fisiopatología

Vasodilatación venosa, mediada por hormonas
Compresión por útero grávido
→ Disminución de la velocidad de flujo

Daño venas de la pelvis en
trabajo de parto o cesárea



Aumento depósito fibrina
Disminución fibrinolisis
Aumento de factores II, VII, VIII y X
Resistencia adquirida a la proteína C activada
Disminución proteína S

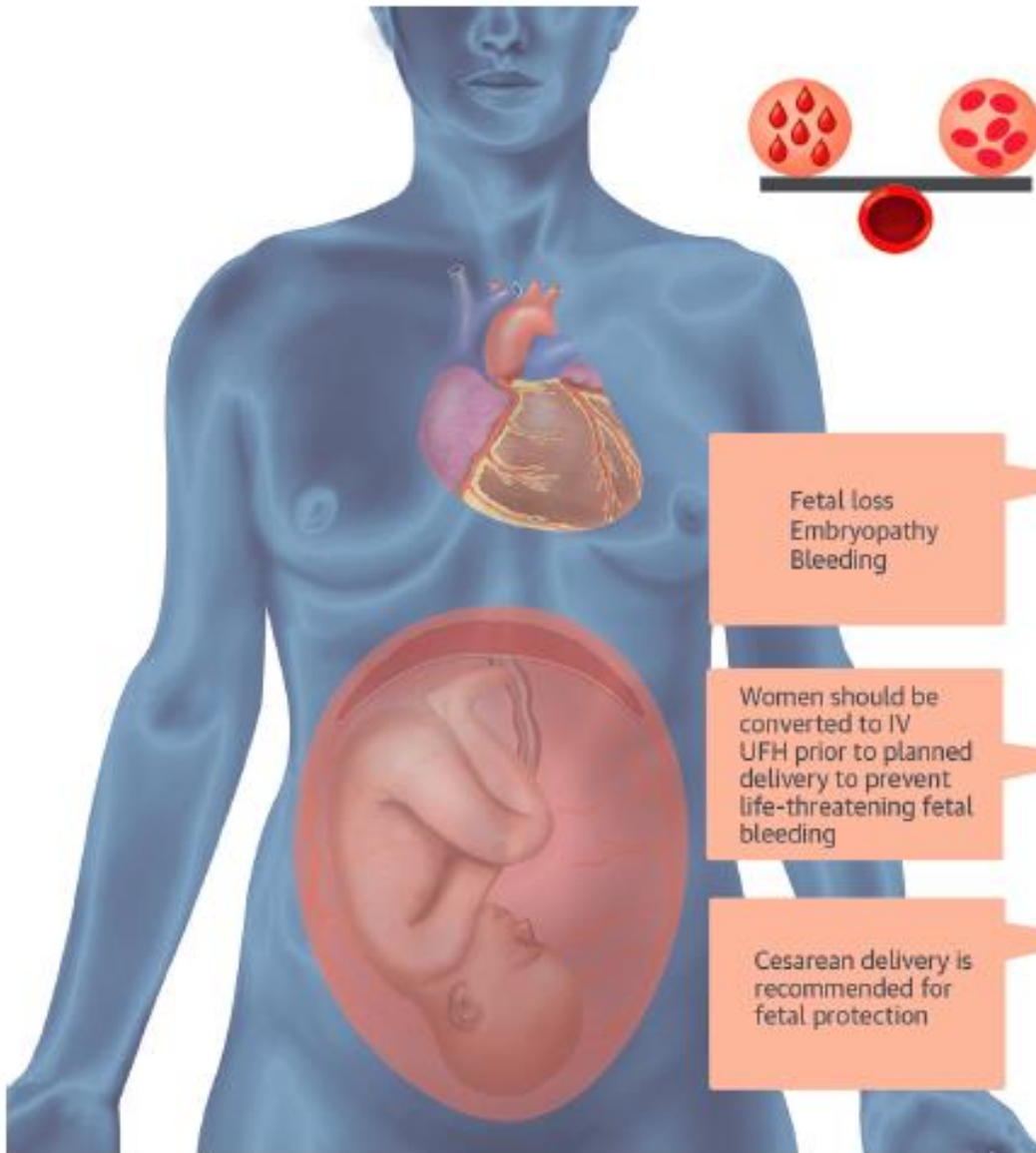
Introducción



- Embarazo → estado protrombótico
- Aumento +- 5 veces riesgo TEV
 - Permanece elevado hasta 12 semanas después del parto.
 - Es mayor en el período inmediato post parto
 - Disminuye lentamente a los niveles de pre-embarazo 8 a 12 semanas post parto.



CENTRAL ILLUSTRATION Balancing the Risks of Anticoagulation in Pregnancy



Fetal loss
Embryopathy
Bleeding

Women should be converted to IV UFH prior to planned delivery to prevent life-threatening fetal bleeding

Cesarean delivery is recommended for fetal protection

Consideration for Anticoagulation in Pregnancy

Pregnancy is a prothrombotic state with nearly a 5-fold increased risk of VTE.

Choice of anticoagulant must balance maternal risk with fetal risk.

VKAs are safest for the mother, and complications to the fetus are dose-dependent.

LMWH requires frequent monitoring of anti-Xa levels, and despite therapeutic levels, thrombotic events may occur particularly in women with MHV.

Frequent monitoring of anticoagulation is essential.

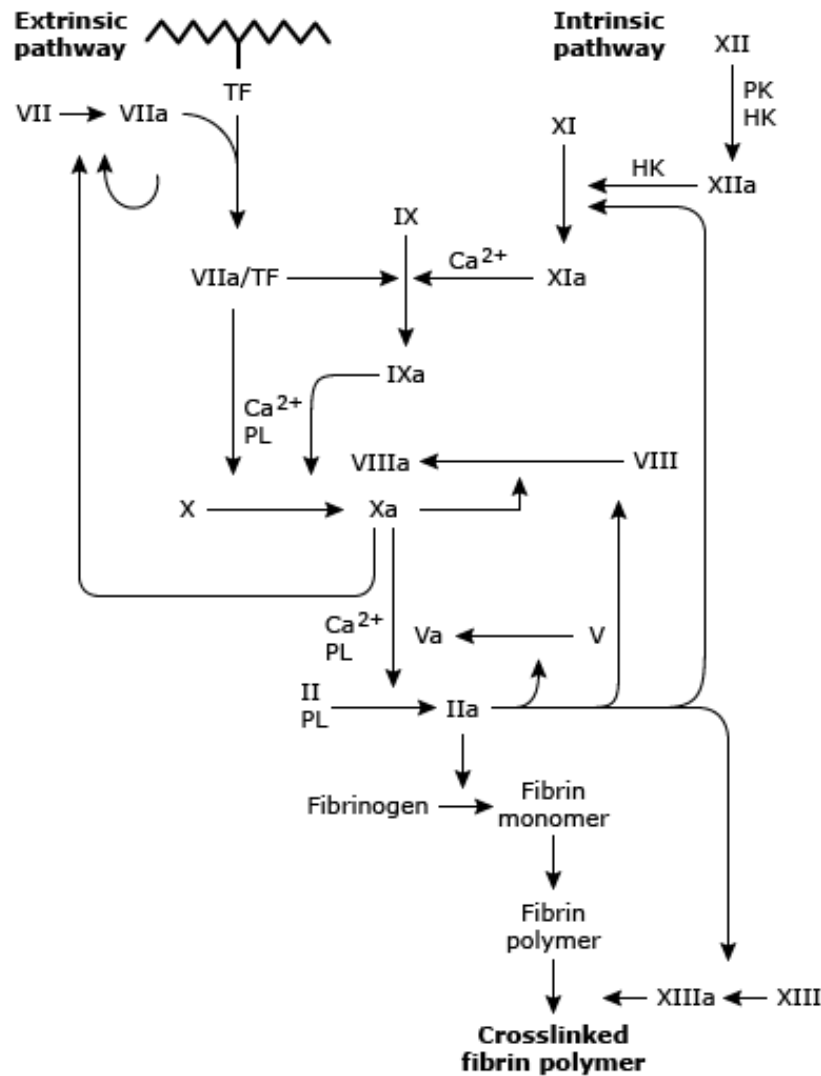
Some women may require urgent delivery while taking VKAs.

Risk of maternal thrombosis remains elevated in the postpartum period.

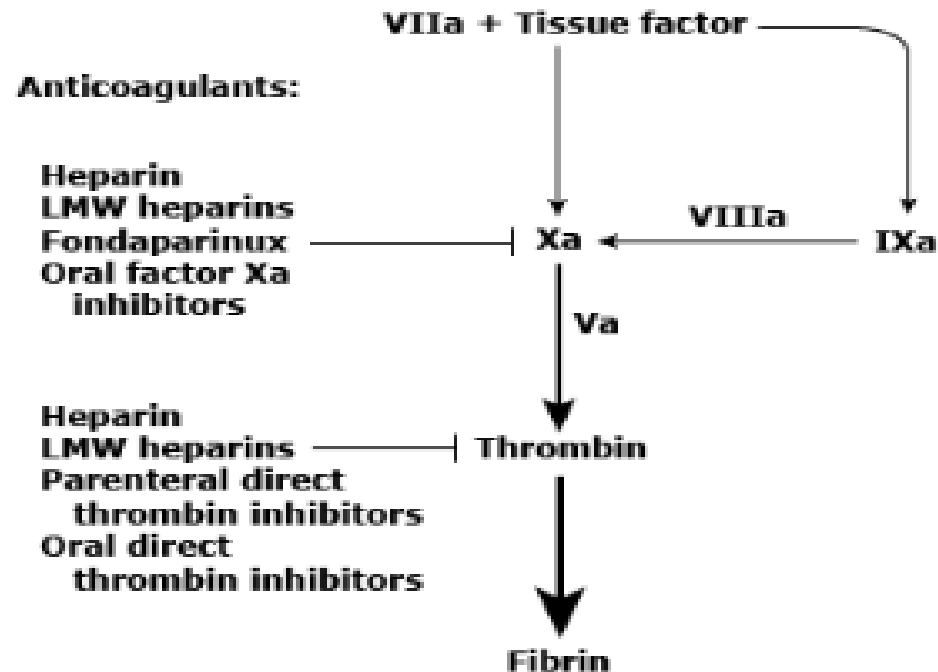


CERPO

Coagulación



Coagulation cascade: Anticoagulant effects



LMW heparins include enoxaparin, dalteparin, and tinzaparin.

Unfractionated heparin and LMW heparin inhibit both factor Xa and thrombin; the effect of LMW heparins on thrombin is less than that of unfractionated heparin. Fondaparinux is a synthetic pentasaccharide based on the minimal antithrombin-binding region of heparin that inhibits factor Xa. LMW heparins, unfractionated heparin, and fondaparinux inhibit clotting factors by binding to antithrombin.

Oral direct factor Xa inhibitors include apixaban, rivaroxaban, and edoxaban. Parenteral direct thrombin inhibitors include argatroban and lepirudin. Oral direct thrombin inhibitors include dabigatran.

Coagulation factors are shown as Roman numerals. Only the activated forms (with the suffix "a") are shown for simplicity. Thrombin is also known as factor IIa.

TABLE 1 Select Anticoagulant Agents and Implications in Pregnancy

Drug	Mechanism	Therapeutic Dose	Monitoring	Metabolism/Clearance	Pregnancy Category	Present in Breast Milk	Crosses the Placenta
Warfarin	Vitamin K antagonism	Variable	INR	Hepatic	D	No	Yes
Unfractionated heparin	Antithrombin by potentiating antithrombin III	Variable (IV or SC)	aPTT	Hepatic	C	No	No
Enoxaparin	Inhibits factor Xa and potentiates antithrombin III	1 mg/kg dose every 12 h	Peak anti-Xa level 4-6 h after dose	Hepatic metabolism and renal clearance	B	No	No
Dalteparin	Inhibits factor Xa and thrombin	100 U/kg dose every 12 h	Peak anti-Xa level 4-6 h after dose	Renal	B	No	No
Fondaparinux	Inhibits factor Xa and potentiates antithrombin III	5-10 mg once daily	Peak anti-Xa level 4-6 h after dose	Renal	B	Unknown	No
Dabigatran	Direct thrombin inhibitor	110-150 mg twice daily	NA	Mainly renal excretion	C	Unknown	Likely (57)
Apixaban	Selective Xa inhibitor	2.5-10.0 mg twice daily	NA	Hepatic metabolism and excreted in urine and feces	B	Unknown	Yes (58)
Rivaroxaban	Selective Xa inhibitor	15-20 mg once daily	NA	Hepatic metabolism and excreted in urine and feces	C	Unknown	Likely (59)
Edoxaban	Selective Xa inhibitor	30-60 mg once daily	NA	Hydrolysis and excreted primarily in the urine	C	Unknown	Likely (60)

¿Cuándo iniciar?



- Switch de anticoagulantes orales a HBPM
 - Consejería para evitar efectos teratogénicos
- Sin tratamiento crónico (trombopprofilaxis):
test embarazo +, sin sangrado.



Embarazo

Embarazo



- Laboratorio
 - Hemograma, Plaquetas. Riesgo de HIT es bajo en embarazo. Cada 1-3 meses
 - Creatinina
- Dosis según riesgo tromboembólico
 - Profiláctica: dosis bajas para reducir el riesgo de tromboembolismo y minimizar complicaciones hemorrágicas
 - Intermedias: dosis profiláctica ajustada por peso
 - Terapéuticas:
 - BPM: ajustada por peso. En algunos casos niveles de factor Xa
 - HNF: TTPa 1.5-2.5 basal
- Farmacocinética alterada por ganancia de peso y metabolismo, se necesitan mayores dosis vs no embarazo (metabolismo, volumen plasmático, clearance renal)

Heparina



CERPO

Use of heparins during pregnancy

Heparin	Dose level	Dosage
LMW heparin	Prophylactic*	Enoxaparin 40 mg SC once daily
		Dalteparin 5000 units SC once daily
	Intermediate [†]	Enoxaparin 40 mg SC once daily, increase as pregnancy progresses to 1 mg/kg once daily
		Dalteparin 5000 units SC once daily, increase as pregnancy progresses to 100 units/kg once daily
	Therapeutic	Enoxaparin 1 mg/kg SC every 12 hours
		Dalteparin 100 units/kg SC every 12 hours
Unfractionated heparin	Prophylactic	5000 units SC every 12 hours
	Intermediate [†]	First trimester: 5000 to 7500 units SC every 12 hours
		Second trimester: 7500 to 10,000 units SC every 12 hours
		Third trimester: 10,000 units SC every 12 hours
	Therapeutic	Can be given as a continuous IV infusion or a SC dose every 12 hours. Titrated to keep the aPTT in the therapeutic range.

Heparina



- Profiláctica
 - HNF: dosis crecientes según progresión del embarazo
 - 1T: 5000 – 7500 U
 - 2T: 7500 – 10000 U
 - 3T: 10000 U
 - En general no se monitoriza con TTPa, solo en casos de duda de sangrado o trombosis.
- Terapéutica:
 - HBPM: según peso, vía sc, cada 12 hrs.
 - Enoxaparina 1 mg/kg cada 12 hrs o Dalteparina 100u/kg cada 12 hrs
 - Titular con niveles de actividad anti FXa: en discusión
 - 4-6 hrs post administración y mantener niveles entre 0.6-1.0 u/mL
 - HNF
 - Titular con TTPa 1.5-2.5 veces el promedio del valor basal. Medir 4- 6hrs post administración primeras 24 hrs, luego 1 vez al dia luego cada 1-2 semanas

Prevención hemorragia



- HBPM → HNF
 - Previo al parto
- HNF sc → iv
 - Previo al parto en quienes requieren ac continua
- Descontinuar en inicio del trabajo de parto
- Mejor control al planificar momento del parto
- Parto prematuro
 - Sulfato de Protamina. Lo mejor es evitarlo anteparto a menos que se produzca hemorragia no controlable

Manejo de Complicaciones



- **Sulfato de Protamina**
 - Sangrado severo no relacionado con embarazo, riesgo de sangrado severo (parto, cesárea inminente), riesgo de sangrado por complicaciones anteparto (DPPNI, placenta previa, hematoma subcoriónico)
 - No revierte completamente HBPM, pero disminuye sangrado severo.
 - 1mg protamina por 1 mg enoxaparina (administrada en las 8 hrs previas), si >8 hrs 0.5 mg por 1 mg de enoxaparina
- HIT
 - Reacción adversa a heparina.
 - Induce Anticuerpos contra plaquetas → activación plaquetaria → trombosis arterial o venosa
- Disminución DMO
 - Asociado a uso prolongado de HNF. Asociar calcio y vit D, ejercicio.
 - Se desconoce recuperación completa post parto.

Manejo de Complicaciones



- **HIT**

- Reacción adversa a heparina.
- Induce Anticuerpos contra plaquetas → activación plaquetaria → trombosis arterial o venosa

- **Disminución DMO**

- Asociado a uso prolongado de HNF. Asociar calcio y vit D, ejercicio.
- Se desconoce recuperación completa post parto.



Pre parto y Parto

Pre parto y Parto



- Informar a la paciente. Ojo sobre 30 semanas de embarazo.
- Reemplazo de HBPM por HNF a las 36-37 semanas
- Se debe instruir a las mujeres para que interrumpen la terapia anticoagulante cuando se presenten los primeros signos de parto o 12 horas (dosis profiláctica de LMWH) o 24 horas (dosis más altas de LMWH) antes del parto planificado



- American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA):
 - Anestesia neuraxial: no cuando el intervalo de tiempo desde la última inyección de HBPM <2 hr para dosis profiláctica y <24 hr dosis más altas, debido riesgo de hematoma epidural.
 - Cesárea de emergencia → anestesia general si el intervalo de tiempo desde la última inyección de HBPM es corto.

- The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP)
 - Alternativamente, considerar posibilidad de sustituir una dosis comparable de HNF iv → VM corta puede ayudar a que sea candidata a anestesia neuroaxial
 - Recomiendan intervalo de 12 hr desde la última dosis de HNF si dosis >7.500 U, además de TTPa normal.



Post parto

Post parto



- TEV <3 meses: anticoagulación continua.
- Heparina a dosis terapéuticas + Warfarina durante un mínimo de 5 días y 1-2 días adicionales después de INR apropiado
- Sin lactancia: warfarina o anticoagulante oral directo
- Anticoagulación profiláctica de TEV durante el embarazo deben continuar anticoagulación al menos 6 semanas después del parto, debido al alto riesgo continuo de TEV en el período posparto temprano.
- Dosis profilácticas de heparina 6 a 12 horas después Parto vaginal y de 12 a 24 horas después del parto por cesárea.

Post Cesárea



- Deambulaci3n temprana.
- Tromboprofilaxis (mecánica y farmacológica) en mujeres de alto riesgo
 - TEV anterior
 - Cualquier trombofilia (heredada o adquirida)
 - Índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m²
 - ≥2 factores de riesgo menos prominentes para el TEV: Hemorragia o infecci3n posparto, factores médicos o complicaciones del embarazo, como obesidad, hipertensi3n, enfermedad autoinmune, enfermedad cardíaca, enfermedad de células falciformes , gestaci3n múltiple, preeclampsia.
- Profilaxis farmacológica → 6 a 12 horas post cirugía
- Factores de riesgo significativos para el TEV posparto → 6 semanas de tromboprofilaxis

Table 5. Risk factors associated with a postpartum VTE risk >3% after cesarean delivery.

<p>Major risk factors (OR>6*)</p> <ul style="list-style-type: none">- Immobility (strict bed rest for >1 week in the antepartum period)- Postpartum hemorrhage >1000mL with surgery- Previous VTE- Preeclampsia with fetal growth restriction- Thrombophilia (antithrombin deficiency, factor V Leiden, prothrombin G20210A)- Medical conditions (systemic lupus erythematosus, heart disease, sickle cell disease)- Blood transfusion- Postpartum infection
<p>Minor risk factors (OR>6 when combined†)</p> <ul style="list-style-type: none">- BMI > 30 kg/m²- Postpartum hemorrhage > 1000 mL- Multiple pregnancy- Preeclampsia- Thrombophilia (protein C or S deficiency)- Fetal growth restriction (gestational age + sex-adjusted birth weight <25th percentile)- Smoking (more than ten cigarettes/day)

Adapted from Bates *et al.* 2012 [7], American College of Chest Physicians guidelines: VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy

Válvulas mecánicas

- Trombosis valvular principalmente durante el 1T.
 - 20% mortalidad
- Anticoagulación subterapéutica durante la transición de los AVK a heparina.
- AVK
 - Los más eficaces para prevenir la trombosis valvular, pero presentan riesgos para el feto.
 - Categoría X FDA por sus efectos en 1T, excepto en presencia de válvulas cardíacas mecánicas, donde se consideran categoría D.
 - Cruzan la placenta
 - Relación dosis dependiente con aumento de los resultados adversos fetales: aborto, muerte fetal y embriopatía
 - Ocurren principalmente en dosis >5 mg al día

TABLE 2 Risk Factors for Thromboembolism in Women With Prosthetic Valves

Reported Risk Factors
Prosthetic mitral valve (4,21)
Prosthetic tricuspid valve (20)
Atrial arrhythmia* (61,62)
Not on aspirin* (63)
First-generation prosthetic valves† (64)
Prosthetic valve in a patient with thrombophilia (30)
Probable Risk Factors
History of valve thrombosis
History of thromboembolism
Systolic heart failure
Medication nonadherence
Active smoking

Válvulas mecánicas: Warfarina vs. Otros AC



- Warfarina más eficaz
 - Dirigida al factor IX (involucrado en la vía de activación por contacto)
 - Generación de trombina después del contacto de la sangre con la superficie de la válvula.
 - Se dirige al factor VII de la vía extrínseca del factor tisular (activada en el embarazo)
 - Inhibe el factor X en la vía común.
- Dabigatrán (inhibidor directo de la trombina), se asocia con > tasa de trombosis valvular en comparación con la Warfarina.
- Inhibidores factor Xa orales: contraindicados, además atraviesan la placenta.

Antagonistas Vit K: Warfarina



- Embriopatía fetal 4-7%
 - Antagonismo de Vit K suprime carboxilación del ácido gamma-carboxiglutámico (componente de la osteocalcina y proteínas óseas)
 - Hipoplasia cartílago nasal
- Hemorragia fetal
 - Principalmente Intracraneal
 - Administración de Vit K
 - → Sin claridad si revertiría efecto de la Warfarina en el feto a la misma magnitud que materno
 - Cesárea (+ seguridad fetal / riesgo de hemorragia materno)
 - → Podría precipitar TE en usuaria de válvula mecánica.

Maternal and Fetal Outcomes of Anticoagulation in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves

Zachary L. Steinberg, MD,^a Clara P. Dominguez-Islas, PhD,^b Catherine M. Otto, MD,^a Karen K. Stout, MD,^a
Eric V. Krieger, MD^a



- Metaanálisis 2017, 18 publicaciones, 800 embarazos
- Objetivo: estimar y comparar riesgo de resultados adversos maternos y fetales en embarazadas con válvulas mecánicas que recibieron diferentes métodos de anticoagulación:
 - 1) AVK
 - 2) HBPM
 - 3) HBPM 1T, seguido de AVK
 - 4) HNF 1T, seguido de AVK
- Outcomes: muerte materna, TE y falla valvular y/o aborto espontáneo, muerte y defectos congénitos
- Resultados:
 - AVK se asoció con el riesgo + bajo de resultados maternos adversos
 - HBPM se asoció con el riesgo + bajo de resultados fetales adversos.
 - Riesgo fetal similar entre ≤ 5 mg de warfarina al día y las tratadas con HBPM

Válvulas mecánicas



Guías actuales → 2 estrategias de anticoagulación.

- American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) valvular heart disease guidelines
 - Warfarina en dosis de 5 mg/día durante el embarazo.
 - En estas dosis el riesgo de toxicidad fetal es mucho menor que en dosis más altas
- Dosis para INR objetivo >5 mg de Warfarina
 - Sustitución con HBPM o HNF durante el primer trimestre (fase crítica de la organogénesis)
 - Peak de anti-Xa: 4-6 hrs post dosis. Bajo riesgo de TE con niveles entre 1.0 y 1.2 U/ml

FIGURE 1 Management Strategy for Women of Childbearing Age With Prosthetic Heart Valves

	Pre-pregnancy Planning	1 st Trimester	2 nd & 3 rd Trimesters	Peripartum
<p>➤ Discuss the risks and benefits and consider bioprosthetic valve implantation if desiring pregnancy</p> <p>➤ Define risk profile for TEC and eliminate modifiable risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atrial arrhythmia • Smoking • Start aspirin 				
ACC/AHA		Warfarin if dose ≤ 5 mg/d (IIa) or Dose-adjusted LMWH* (IIb) or Dose-adjusted IV UFH [†] (IIb)	Warfarin + daily Aspirin (I)	Dose-adjusted IV UFH (I)
ESC		Warfarin if dose < 5 mg/d (IIa) or > 5 mg/d (IIb) Dose-adjusted LMWH (IIb) or Dose-adjusted IV UFH (IIb)	Warfarin (I)	Dose-adjusted LMWH or IV UFH (I)

*Start 1 mg/kg twice daily, guided by weekly anti-Xa levels to achieve a peak 0.1 to 1.2 U/ml and trough >0.6 U/ml. [†]Activated partial thromboplastin time at least 2 \times control. ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; ESC = European Society of Cardiology; IV = intravenous; LMWH = low molecular weight heparin; TEC = thromboembolic complications; UFH = unfractionated heparin.



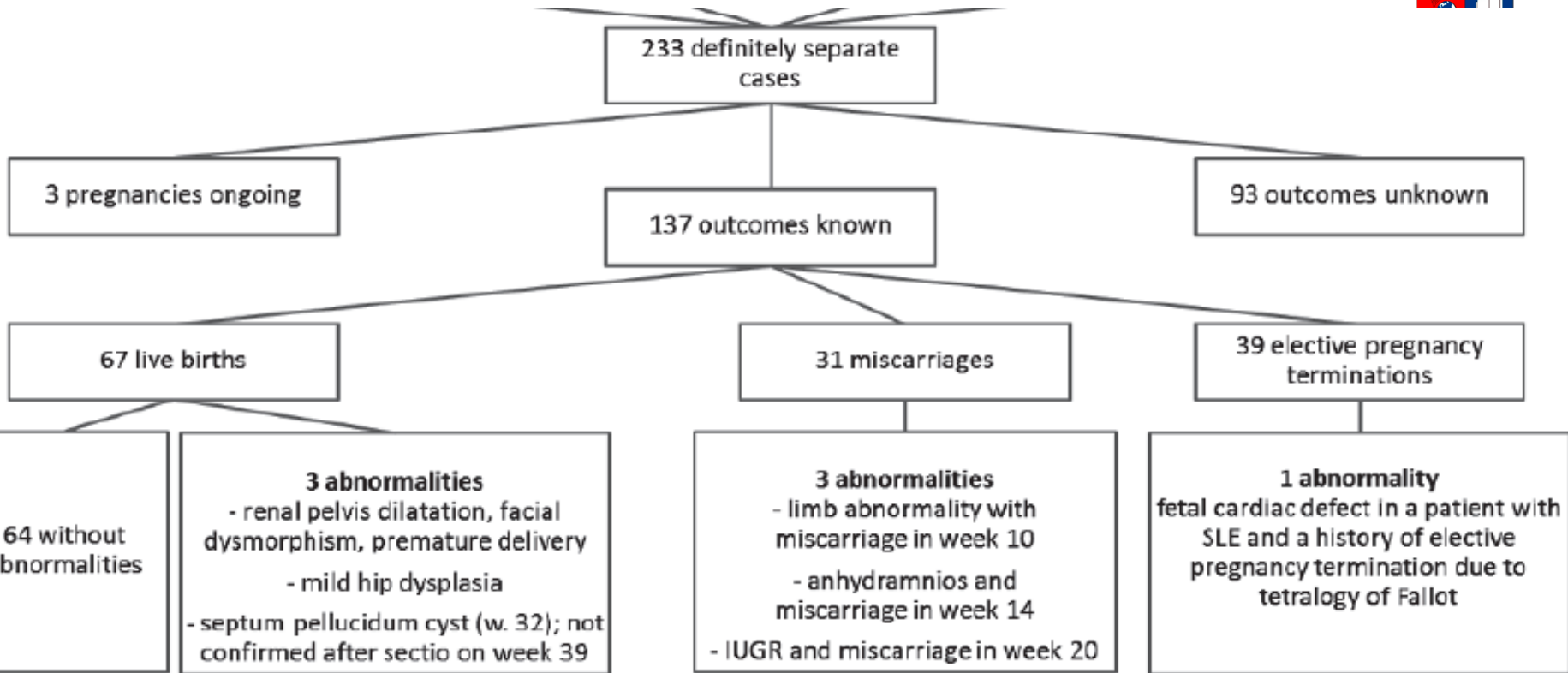
Anticoagulantes orales directos

- Atraviesan la placenta
- Se desconoce riesgo de embriopatía
 - Modelos de placenta humana demostraron transferencia transplacentaria de Dabigatrán y Rivaroxaban
 - Exposición en animales: riesgo de toxicidad reproductiva en dosis terapéuticas a tóxicas (disminución de implantación, pérdida de la implantación, malformaciones, alteración de la osificación y complicaciones hemorrágicas).
- Secreción en leche materna en animales.

Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting

Jan Beyer-Westendorf¹; Franziska Michalski¹; Luise Tittl¹; Saskia Middeldorp²; Hannah Cohen³; Rezan Abdul Kadir⁴; Deepa Jayakody Arachchillage⁵; Roopen Arya⁶; Cihan Ay⁷; Sandra Marten¹

- Evaluar el riesgo de embriopatía.
- Revisión de casos de exposición a ACO directos en el embarazo recogidos de médicos, literatura y sistemas de farmacovigilancia de las autoridades farmacéuticas y fabricantes.
- Detalles sobre la duración de la exposición a ACO y del resultado del embarazo sólo 75 casos.
- En 61 casos (81.3%) la exposición se limitó a los primeros dos meses de embarazo.
- Duración media de la exposición: 6,2 semanas



Drug	Total exposures reported n=233	No outcome data available n=93	Pregnancy ongoing n=3	Outcome available n=137		
				Live birth n=67	Miscarriage n=31	Elective termination of pregnancy n=39
Apixaban; n (%)	21	9/21 (42.9)	0/21 (0)	5/21 (23.8)	4/21 (19)	3/21 (14.3)
Dabigatran; n (%)	26	14/26 (53.8)	0/26 (0)	3/26 (11.5)	2/26 (7.7)	7/26 (26.9)
Edoxaban; n (%)	10	0/10 (0)	0/10 (0)	6/10 (60)	1/10 (10)	3/10 (30)
Rivaroxaban; n (%)	176	70/176 (39.8)	3/176 (1.7)	53/176 (30.1)	24/176 (13.6)	26/176 (14.8)

- Datos existentes no permiten concluir que ACO directos se pueden usar de forma segura en embarazo o exposición a embarazo.
- Actualmente contraindicados en embarazo y lactancia.

Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy

Luuk J.J. Scheres^{1,2}, Ingrid M. Bistervels¹, Saskia Middeldorp¹

¹Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

²Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

<i>Clinical question</i>	<i>Evidence based answer</i>
Safety of anticoagulants in pregnancy or while breast feeding	
Which anticoagulants are safe in pregnancy?	<ul style="list-style-type: none"> -Heparins -ASA; up to 100mg a day -Danaparoid -(Fondaparinux*)
Which anticoagulants are <u>not</u> safe in pregnancy?	<ul style="list-style-type: none"> -Vitamin K antagonists -Direct oral anticoagulants
Which anticoagulants are safe while breastfeeding?	<ul style="list-style-type: none"> -Heparins -ASA; up to 100mg a day -Vitamin K Antagonists -Danaparoid -Fondaparinux

Side-effects of heparins during pregnancy	
How should I manage heparin induced skin reactions during pregnancy?	<ul style="list-style-type: none"> - Switch to alternative type of LMWH - If persistence of symptoms and all LMWH options tried: consider danaparoid or (fondaparinux*)
How should I manage heparin induced thrombocytopenia?	<ul style="list-style-type: none"> - At suspicion, switch to non-heparin anticoagulant drug; first choice danaparoid - Confirm or rule out the diagnosis, and manage appropriately

Management of anticoagulation around delivery	
How can I prevent postpartum hemorrhage?	<p>Inform all women about measures to be taken regarding their anticoagulant therapy and discuss delivery options (e.g. spontaneous delivery, induction or elective CS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Discontinue LMWH when contractions start or membranes rupture - Last dose of low prophylactic dose LMWH at least 12 hours prior to planned delivery/CS - Last dose of higher doses LMWH at least 24 hours prior to planned delivery/CS

Conclusión

- Tener en cuenta la seguridad fetal y materna.
- Heparinas: no cruzan la placenta y no producen anticoagulación fetal.
 - HBPM: fácil de administrar, respuesta ac más predecible, no requiere monitoreo de rutina.
 - HNF: opción cuando se desea revertir rápido → parto, perioperatorio. Preferible en ERC (clearance <30 ml/min)
- Fondaparinux: poca información sobre efectos fetales, opciones razonables en quien se requiere ac y no pueden usar heparina (HIT)
- Evitar Warfarina (antagonistas de vit k) Teratogénica, mayor riesgo de administración entre las 6 y 12 sem.
- AC orales directos: inhibidores de trombina (Dabigatran) inhibidores del factor Xa (Rivaroxaban, apixaban, edoxaban) falta de información, eficacia y seguridad fetal.