

Recomendaciones de prevención y tratamiento de tromboembolismo venoso en infección por SARS-CoV-2

Francisco Samaniego E., Guillermo Conte L.

Sección Hematología, Departamento de Medicina, HCUCH

SUMMARY *Coronavirus disease (Covid-19) is characterized by an intense inflammatory response and coagulopathy that is associated to a high incidence of thrombotic events with in situ thrombosis of the microcirculation of the lungs and other organs, which is the key event in the pathogenesis of the respiratory and multi-organ failure. These observations have led to the use of heparin, which has anticoagulant, antiinflammatory and anti-viral properties, as the best agent to treat these patients. Clinical guidelines recommend the use of heparin thromboprophylaxis in these patients, although there is no agreement in the indication, dose and duration of thromboprophylaxis due to lack of randomized studies.*

Fecha recepción: junio 2020 | Fecha aceptación: agosto 2020

INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 se asocia a un amplio espectro clínico, desde curso asintomático hasta manifestaciones respiratorias con neumonía severa, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) y compromiso de diversos órganos y sistemas.

La enfermedad severa por SARS-CoV-2 tiene elementos característicos como son desarrollar un intenso síndrome de respuesta inflamatorio sistémico (SRIS) asociado a una coagulopatía caracterizada por una elevada tendencia a la trombosis venosa, arterial y de la microcirculación⁽¹⁻⁴⁾. Esta

coagulopatía inducida por SARS-CoV-2 (CIC) determina una elevada incidencia de tromboembolismo venoso (TEV), incluso pese a la tromboprofilaxis farmacológica, reportándose incidencias de trombosis sintomática de hasta 30% en pacientes críticos con Covid-19, lo cual es superior al 5% reportado en pacientes críticos hospitalizados por otras causas⁽⁵⁻⁷⁾.

La CIC es muy relevante, ya que es parte esencial de los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la falla ventilatoria severa y falla orgánica múltiple, a través de la trombosis masiva de la microcirculación pulmonar y de otros órganos⁽⁸⁻¹¹⁾.

En base a lo descrito, se ha implementado el uso de trombotrombolisis farmacológica en dosis intermedias. Hasta la fecha, no existe evidencia de alta calidad en esta población específica de pacientes, por lo que las guías clínicas han formulado sus recomendaciones basadas en estudios observacionales, opinión de expertos y aplicando los principios ya establecidos sobre la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica en el paciente médico.

RECOMENDACIONES EN INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

1. Trombotrombolisis en pacientes hospitalizados por Covid-19

El 50-60% de los eventos tromboembólicos están asociados a una hospitalización por lo que es fundamental evaluar el riesgo de trombosis de todo paciente hospitalizado.

La mayoría de los pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2 tienen varios factores de riesgo de trombosis, como son edad avanzada, inmovilización, infección activa, insuficiencia respiratoria y obesidad.

En base a lo anterior, la mayoría de estos pacientes serían categorizados como de alto riesgo de trombosis al aplicar un *score* validado para esto, como el de PADUA o IMPROVE, y se recomendaría el uso de trombotrombolisis farmacológica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en dosis estándares (enoxaparina 40 mg día o dalteparina 5.000 U día o HNF 5.000 U c/ 8 horas) por 6-14 días en base a estudios randomizados⁽¹²⁻¹⁴⁾.

En el paciente con Covid-19, la infección misma aumenta el riesgo de trombosis de forma adicional, siendo más acentuado en el paciente crítico, pese a la trombotrombolisis farmacológica⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

En base a la evidencia descrita, las guías de manejo

de coagulopatía inducida por SARS-CoV-2 recomiendan lo siguiente⁽¹⁸⁻²³⁾:

- Todo paciente hospitalizado por Covid-19, ya sea en UCI o en sala, incluyendo a mujeres embarazadas e independiente del riesgo de trombosis estimado, deben recibir trombotrombolisis farmacológica.
- En caso de contraindicación, como trombocitopenia menor a 25.000 o sangrado activo, debe indicarse trombotrombolisis mecánica con compresión neumática intermitente.

El fármaco de elección son las HBPM, dado que pueden administrarse una vez al día y se asocian a menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina. En caso de insuficiencia renal con filtración glomerular <30 ml/minuto, preferir la heparina no fraccionada (HNF). Las heparinas podrían disminuir la mortalidad en infección por SARS-CoV-2⁽²⁴⁾ y además tendrían efecto anticoagulante, antiinflamatorio, antiviral y de protección endotelial⁽²⁵⁻²⁸⁾.

La alta incidencia de trombosis pese a dosis estándares de trombotrombolisis en pacientes con Covid-19 y la evidencia emergente del posible beneficio de dosis mayores de heparinas en pacientes con enfermedad severa por SARS CoV-2⁽²⁹⁾, determinó el uso de dosis “intermedias” de heparinas.

Las guías de manejo de coagulopatía inducida por SARS-CoV-2 recomiendan⁽¹⁸⁻²³⁾:

- Dosis estándares de trombotrombolisis en pacientes hospitalizados en sala: enoxaparina 40 mg/día o dalteparina 5.000 U/día o HNF 5.000 U c/8 hrs.
- Dosis intermedias en pacientes hospitalizados en UCI: enoxaparina 1 mg/kg c/24 hrs o dalteparina 7.500 U c/24 hrs o HNF 7.500 U c/8 hrs.

Algunas guías recomiendan dosis intermedia en todos los pacientes de UCI^(2,18) y otras, sólo en aquellos pacientes que tienen factores de riesgo adicionales como IMC > 30, múltiples factores de riesgo de trombosis o biomarcadores de riesgo de TEV como Dímero D (DD) elevado o un *score* de coagulopatía inducida por sepsis (SIC) elevado^(19,23).

El uso de dosis terapéuticas de anticoagulación en ausencia de TEV documentada, es decir, como prevención primaria, no está recomendada. Es necesario esperar resultados de estudios randomizados al respecto.

2. Trombopprofilaxis extendida en pacientes con Covid-19

El 60% de los eventos tromboembólicos asociados a una hospitalización ocurren en el periodo post alta⁽¹²⁾.

En ciertos pacientes quirúrgicos se ha documentado el beneficio de la trombopprofilaxis extendida⁽³⁰⁾; sin embargo, en el paciente médico ha sido controvertido⁽³¹⁻³³⁾, demostrando beneficio sólo en un grupo seleccionado de pacientes: aquéllos con bajo riesgo de sangrado, hospitalizados por más de tres días por una condición médica que al momento del alta tienen movilidad reducida y algún factor de riesgo mayor de trombosis, como edad sobre 75 años, TEV previa, cáncer, trombofilia, estadía en UCI o DD elevado⁽³⁴⁻³⁵⁾. Para este grupo, la FDA aprobó el uso de betrixabán y rivaroxabán como trombopprofilaxis extendida en pacientes médicos por 31 a 39 días posterior al alta hospitalaria⁽³⁶⁾.

No hay estudios que evalúen la trombopprofilaxis extendida en pacientes con Covid-19; sin embargo, las guías clínicas recomiendan considerarla en las siguientes condiciones^(18,19,23):

- Tienen bajo riesgo de sangrado estimado por algún *score* como el IMPROVE Bleed⁽³⁷⁾.
- Estuvieron en UCI, requirieron intubación orotraqueal o sedación.
- Al momento del alta tienen algún factor de riesgo mayor de trombosis: edad avanzada (>75 años), cáncer, TEV previa, trombofilia, inmovilidad severa, DD >2 veces el límite superior de normalidad (LSN), IMPROVE ^{score} mayor o igual a 4 puntos.

Esta indicación debe ser personalizada, haciendo un análisis del riesgo de trombosis y de hemorragia que presenta cada paciente al momento del alta médica.

Se recomienda el uso de HBPM o anticoagulantes orales directos (DOACs) por un periodo mínimo de dos semanas en las siguientes dosis:

- Rivaroxabán en dosis de 10 mg al día por 4 semanas
- Enoxaparina en dosis de 40 mg al día por 2 a 4 semanas

3. Uso de biomarcadores de riesgo de tromboembolismo venoso

Se ha observado que el DD elevado, TP prolongado y/o un *score* de SIC elevado se asocia a mayor riesgo de trombosis y mortalidad; sin embargo, el DD elevado no implica necesariamente que ocurrió un TEV, ya que en esta enfermedad el DD se eleva como resultado de la activación de la coagulación gatillada por la inflamación^(2,24,38).

En base a lo anterior, las guías recomiendan:

- Un DD elevado no debe usarse como única indicación de anticoagulación terapéutica⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.
- La elevación del DD asociado a un agravamiento clínico justifica realizar las pruebas estándares de diagnóstico de TEV y en caso de no

poder realizarlas, iniciar anticoagulación terapéutica de forma empírica⁽¹⁸⁾.

- Algunos guías recomiendan usar dosis intermedias de tromboprolifaxis en pacientes con DD mayor a 6 veces LSN o con un *score* de SIC mayor a 4 puntos.

4. Enfrentamiento de enfermedad tromboembólica en pacientes con Covid-19

El diagnóstico y tratamiento del TEV, ya sea tromboembolismo pulmonar (TEP) o trombosis venosa profunda (TVP), debe seguir las mismas estrategias que en el paciente sin Covid-19.

El diagnóstico de TEV debe ser realizado, usando los algoritmos y pruebas diagnósticas recomendadas para la enfermedad tromboembólica en general. En pacientes con Covid-19 debe tenerse un bajo umbral de sospecha de TEV e iniciar los algoritmos diagnósticos correspondientes prontamente. El DD está elevado en estos pacientes como marcador de la respuesta tromboinflamatoria y no necesariamente como marcador de TEV. Un DD negativo mantiene su alto VPN en esta población.

La anticoagulación terapéutica en pacientes con Covid-19 está indicada cuando hay un evento tromboembólico documentado o cuando hay una alta sospecha clínica y no hay acceso a pruebas diagnósticas estándares, como angiografía por TAC de tórax en el caso de sospecha de TEP^(18,19). Debe basarse en las guías clínicas sobre tratamiento de enfermedad tromboembólica en general⁽³⁹⁾:

- Iniciar con HNF o HBPM y luego traslapar a cumarínicos
- Iniciar con HNF o HBPM y luego traslapar a DOACs

En la elección del fármaco y dosis, debe considerar el peso, función renal y posibles interacciones far-

macológicas. En pacientes con Covid-19, las guías recomiendan preferir anticoagulación inicial con HBPM y al alta con DOACs, dado que ambas estrategias en general no requieren monitorización y minimizan el contacto entre paciente y personal de salud.

La monitorización del tratamiento anticoagulante con HNF debe realizarse con medición de antifactor X activado cuando el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) está alterado por la infección por SARS-CoV-2. En ocasiones también debe monitorizarse el tratamiento con HBPM con antifactor X activado.

Un TEV en contexto de infección por Covid-19 es considerado TEV provocado por factor transitorio, por lo que la duración de la anticoagulación debe ser por tres meses. Extender la duración del tratamiento anticoagulante dependerá de la presencia de factores protrombóticos persistentes y debe decidirse caso a caso⁽⁴⁰⁾.

Si el inicio de la anticoagulación fue empírico, se recomienda completar tres meses de anticoagulación independiente del resultado de prueba de imagen realizada de forma diferida.

5. Tromboprolifaxis en embarazo y puerperio en mujeres con Covid-19

El embarazo es un estado protrombótico, debido a cambios fisiológicos del sistema hemostático. La infección por SARS-CoV-2 y el ingreso hospitalario en sí mismos aumentan el riesgo de trombosis. Por su parte, la mujer puede tener factores de riesgo adicionales: edad >35 años, obesidad, tabaquismo, trombofilia, TEV previo, SAF, LES, cáncer, infección activa, cirugía reciente, necesidad de cesárea, complicaciones obstétricas.

En base al elevado riesgo de trombosis en el embarazo y puerperio en mujeres con Covid-19, se

han publicado varias guías sobre trombotoprofilaxis en esta población^(22,41-43). Estas guías concuerdan en que la trombotoprofilaxis farmacológica está indicada y su principal diferencia es la duración de la trombotoprofilaxis que recomiendan al alta.

Recomendaciones de trombotoprofilaxis en embarazo y puerperio en mujeres con Covid-19:

- Toda mujer embarazada que es hospitalizada por Covid-19 requiere trombotoprofilaxis con HBPM ajustada por peso durante toda la hospitalización y luego del alta por 2 a 6 semanas, dependiendo de sus factores de riesgo.
- Considerar prolongar la trombotoprofilaxis por todo el embarazo y puerperio en caso de múltiples factores de riesgo de trombotosis o presencia de alguno de los siguientes: trombotosis previa no asociada a cirugía, cáncer activo, trombotofilia de alto riesgo (déficit ATIII, mutaciones de factor V Leyden homocigoto o gen protrombina 20210 homo-cigoto) o síndrome antifosfolípidos.
- En mujeres usuarias de anticoagulación permanente por otro motivo, como trombotofilia hereditaria o SAF, debe cambiarse la anticoagulación a HBPM durante todo su embarazo.
- Toda puérpera que es hospitalizada por Covid-19 requiere trombotoprofilaxis con HBPM

ajustada por peso durante la hospitalización y luego del alta hasta 6 semanas postparto.

La trombotoprofilaxis debe realizarse con HBPM o HNF. La dosis indicada es dosis ajustada por peso o dosis intermedias (ver Tabla 1).

CONCLUSIONES

La infección por SARS-CoV-2 es una condición protrombótica transitoria secundaria al daño endotelial severo e intensa respuesta inflamatoria. La trombotosis de la microcirculación es uno de los factores esenciales en el desarrollo de la insuficiencia respiratoria severa y compromiso multiorgánico. Hasta la fecha la heparina es el único fármaco que ha sido incorporado en todas las guías clínicas gracias a sus propiedades pleiotrópicas y anticoagulantes.

Clínicamente los pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2 presentan una elevada incidencia de eventos tromboembólicos; sin embargo, existe controversia respecto a la indicación, dosis y duración de la trombotoprofilaxis. En base a la fisiopatología de la enfermedad, los principios de trombotoprofilaxis y a las guías internacionales la heparina está indicada como parte del tratamiento de Covid-19.

Tabla 1. Dosis ajustadas por peso

Fármaco	Dosis ajustada por peso		
	50-90 kg	91-130 kg	> 130 kg
Enoxaparina	40 mg/día	60 mg /día	80 mg/día
Dalteparina	5000 U/ día	7500 U/día	10000 U/ día

REFERENCIAS

1. W. Zhang, Y. Zhao, F. Zhang, Qian Wang, Taisheng Li, Zhengyin Liu *et al.* The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (Covid-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clin Immunol* 2020;214:108393.
2. Jean M. Connors, Jerrold H. Levy. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020;135:2033-40.
3. Bérangère S. Joly, Virginie Siguret, Agnès Veyradier. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with Covid-19. *Intensive Care Med* 2020;46:1603-6.
4. Maria Y. Najem, Francis Couturaud, Catherine A. Lemarié. Cytokine and chemokine regulation of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2020;18:1009-19.
5. Mary Cushman, Albert W Tsai, Richard H White. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19.
6. Rakesh Patel, Deborah J. Cook. Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study. *J Crit Care* 2005;20:341-7.
7. Richard C. Becker. Covid-19 update: Covid 19 associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolys* 2020;50:54-67.
8. Ackermann M, Stijn E. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120-8.
9. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020;41:1858.
10. Fox S, Akmatbekov A, Harbert J, Guang Li, J Quincy Brown, Richard S Vander Heide. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Resp Med* 2020;8:681-6.
11. Brandon M. Parker, Valerie J. Hart DO. Coagulopathy in Covid-19: review and recommendations. Disponible en: <https://bit.ly/3km4VZb>
12. Holger J. Schunemann, Mary Cushman, Allison E Burnett, Susan R Kahn, Jan Beyer-Westendorf *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2018;2:3198-25.
13. Alexander G.G. Turpie. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: insights from the prophylaxis in medical patients with enoxaparin (MEDENOX) Trial. *Am J Cardiol* 2000;86:48-52.
14. Alain Leizorovicz, Alexander T Cohen, Alexander G G Turpie, Carl-Gustav Olsson, Paul T Vaitkus, Samuel Z Goldhaber *et al.* Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;17:874-9.
15. Saskia Middeldorp, Michiel Coppens, Thijs F van Haaps, Merijn Foppen, Alexander P Vlaar, Marcella C A Müller. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1995-2002.
16. Corrado Lodigiani, Giacomo Iapichino, Luca Carenzo, Maurizio Cecconi, Paola Ferrazzi, Tim Sebastian. Venous and arterial thromboembolic

- complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy *Corrado. Thrombosis Research* 2020;191:9–14.
17. Julie Helms, Charles Tacquard, François Severac, Ian Leonard-Lorant, Mickaël Ohana, Xavier Delabranche *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089–98.
 18. Geoffrey D. Barnes, Allison Burnett, Arthur Allen, Marilyn Blumenstein, Nathan P. Clark, Adam Cuker *et al.* Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID 19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolys* 2020;50:72–81.
 19. Alex C. Spyropoulos, Jerrold H. Levy, Walter Ageno, Jean Marie Connors, Beverley J Hunt, Toshiaki Iba *et al.* Scientific and standardization committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1859-65.
 20. Jecko Thachil, Ning Tang, Satoshi Gando, Anna Falanga, Marco Cattaneo, Marcel Levi *et al.* Recommendations and guidelines isth interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023–6.
 21. Lisa Baumann Kreuziger, Agnes Lee, David Garcia, Adam Cuker, Mary Cushman, Maria de Sancho *et al.* COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. Version 3.0; last updated May 18, 2020. Disponible en: <https://bit.ly/3npkDoB>
 22. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones sobre profilaxis de enfermedad tromboembolica (ETV) en el embarazo y puerperio durante la pandemia COVID-19. 15 abril 2020. Disponible en: <https://bit.ly/2IoJpG6>
 23. Marco Marietta, Walter Ageno, Andrea Artoni, Erica De Candia, Paolo Gesele, Marina Marchetti *et al.* COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus* 2020;18:167-9.
 24. Ning Tang, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, Ziyong Sun. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094–9.
 25. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost* 2017;117:437-44.
 26. Vicenzi E, Canducci F, Pinna D, Nicasio Mancini, Silvia Carletti, Adriano Lazzarin *et al.* Coronaviridae and SARS-associated corona virus strain HSR1. *Emerg Infect Dis* 2004;10:413-8.
 27. Jecko Thachil. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1020–2.
 28. Courtney Mycroft-West, Dunhao Su, Stefano Elli. The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 Receptor Binding Domain undergoes conformational change upon heparin binding. Disponible en: <https://bit.ly/2IuoC3S>
 29. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA *et al.* Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with covid-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:122-4.
 30. Alexander T. Cohen, Beverley J. Hunt. Is there a role for low-dose DOACs as prophylaxis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019;2019:187-93.
 31. Alexander T Cohen, Robert A Harrington, Samuel Z Goldhaber, Russell D Hull, Brian L Wiens, Alex Gold *et al.* Extended

- thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2016;375:534–44.
32. Alexander T Cohen, Robert A Harrington, Samuel Z Goldhaber, Russell D Hull, Brian L Wiens, Alex Gold *et al.* Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013;368:513–23.
 33. James E. Dalen, Paul D. Stein, Jennifer L. Plitt, Neha Jaswal, Joseph S. Alpert. Extended thromboprophylaxis for medical patients. *Am J Med* 2020;133:9-11.
 34. G Chi, S Z Goldhaber, J M Kittelson, A G G Turpie, A F Hernandez, R D Hull *et al.* Effect of extended-duration thromboprophylaxis on venous thromboembolism and major bleeding among acutely ill hospitalized medical patients: a bivariate análisis. *J Thromb Haemost* 2017;15:1913-22.
 35. Alex C Spyropoulos, Concetta Lipardi, Jianfeng Xu, Wentao Lu, Eunyoung Suh, Zhong Yuan *et al.* Improved benefit risk profile of rivaroxaban in a subpopulation of the MAGELLAN Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019;25:1-9.
 36. Kira MacDougall, Alex C Spyropoulos. Review new paradigms of extended thromboprophylaxis in medically ill patients. *J Clin Med* 2020;9:1002.
 37. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK *et al.* Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011;139:69–79.
 38. Toshiaki Iba, Jerrold H. Levy, Theodore E. Warkentin. Recommendations and guidelines Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation *J Thromb Haemost* 2019;17:1989–94.
 39. Stavros V Konstantinides, Guy Meyer, Cecilia Becattini, Héctor Bueno, Geert-Jan Geersing, Veli-Pekka Harjola *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:543603.
 40. Clive Kearon, Susan R. Kahn. Treatment of venous thrombotic disorders long-term treatment of venous thromboembolism Review Series. *Blood* 2020;135:317-25.
 41. Protocolo: profilaxis de la enfermedad tromboembólica durante el embarazo. Protocols medicina materno-fetal Hospital Clínic- Hospital Sant Joan de Déu- Universitat de Barcelona. Disponible en: <https://bit.ly/2Uof50R>
 42. Coagulopathy in COVID-19: Guidance for Thromboprophylaxis in obstetric patients. University Hospitals Birmingham. NHS. Issued: 23/04/2020. Disponible en: <https://bit.ly/36vQmgP>
 43. RCOG. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Information for healthcare professionals Version 10.1: Published Friday 19 June 2020. Disponible en: <https://bit.ly/3krZb00>

CORRESPONDENCIA

Dr. Guillermo Conte Lanza
Sección Hematología
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Dr. Carlos Lorca Tobar 999
Independencia, Santiago
Fono: 562 2978 8420
E-mail: gconte@hcuch.cl

