



NOVIEMBRE 2020

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE ANTICOAGULACION EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES COVID 19

QUITO, ECUADOR



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL
ECUADOR
POSTGRADO DE CIRUGIA VASCULAR Y ENDOVASCULAR

DESCRIPCIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

1. ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA:

EQUIPO ELABORADOR

- DR JULIO CESAR MUÑOZ CORDOVA: Médico Postgradista de Cirugía Vascular y Endovascular del 4 año de la PUCE
- DR. NÉSTOR ANDRÉ VELASCO VALENCIA: Médico Postgradista de Cirugía Vascular y Endovascular del 4 año de la PUCE

EQUIPO DE REVISIÓN Y VALIDACIÓN

- DR. GONZALO JAVIER PULLAS TAPIA PhD
 - DIRECTOR DE LA GUÍA

Cirujano Vascular y Endovascular. Hospital de las Fuerzas Armadas No. 1 de la ciudad de Quito. Docente del postgrado de cirugía vascular y endovascular de la PUCE.
- DR. GALO SANCHEZ DEL HIERRO
 - ASESOR ESPECIALISTA

Médico de familia. Centro médico Voz Andes Quito. Docente de metodología de la investigación de la PUCE
- DR FAVIO ARTURO CARRERA MAIGUA
 - ASESOR ESPECIALISTA

Cirujano Vascular. Coordinador del Posgrado de Cirugía Vascular y Endovascular de la PUCE. Jefe de Servicio de la Unidad de Cirugía Vascular Hospital Enrique Garcés

Contenido de la Guía de Práctica Clínica

DESCRIPCIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	2
EQUIPO ELABORADOR	2
EQUIPO DE REVISIÓN Y VALIDACIÓN	2
ABREVIATURAS Y SIGNIFICADOS	5
CATEGORÍA DE LA GPC y NIVEL DE ATENCIÓN:	6
PROFESIONALES A LOS CUALES VA DIRIGIDA	6
OTROS USUARIOS POTENCIALES	7
POBLACIÓN DIANA	7
INTERVENCIONES Y ACCIONES CONSIDERADAS	7
FUENTE DE FINANCIAMIENTO	7
CONFLICTOS DE INTERÉS	7
ASPECTOS BIOÉTICOS:	7
Propósito del estudio	7
Manejo confidencial de la información	8
Consentimiento informado.....	8
ASPECTOS ADMINISTRATIVOS:	8
Recursos necesarios:	8
Presupuesto:	8
ANTECEDENTES	9
OBJETIVOS	10
OBJETIVO GENERAL	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
APLICABILIDAD DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	10
INTRODUCCIÓN	11
MARCO TEORICO	13
<i>Anticoagulación en pacientes COVID-19</i>	13
METODOLOGÍA	15
FASES DEL DESARROLLO DE LA GPC.	15
PRIMERA FASE	16
SEGUNDA FASE	16
TERCERA FASE	18
CUARTA FASE	18
QUINTA FASE	19
Graduación de la evidencia y grados de recomendación.....	20

SEXTA FASE.....	21
SÉPTIMA FASE	21
Metodología utilizada para la revisión de la GPC.....	22
ETAPA DE DIFUSIÓN.....	22
<i>DESARROLLO</i>.....	24
1.Pregunta PICO 1	24
1.1 Búsqueda de información	24
1.2 Diagrama Prisma	25
1.3 Tabla de características de los estudios	26
1.4 Formulación de recomendaciones	27
Tabla recomendación # 1	27
Tabla recomendación #2	29
2. Pregunta PICO 2.....	31
2.1 Búsqueda de información	31
2.2 Diagrama Prisma	32
2.3 Tabla de características de los estudios	33
2.4 Formulación de recomendaciones	34
Tabla recomendación #3	34
Tabla recomendación #4	36
3. Pregunta PICO 3.....	37
3.1 Búsqueda de información	37
3.2 Diagrama Prisma	38
3.3 Tabla de características de los estudios	39
3.4 Formulación de recomendaciones	40
Tabla recomendación #5	40
<i>RESUMEN DE RECOMENDACIONES</i>	42
BIBLIOGRAFÍA.....	43
ANEXOS	51
AGREE Reporting Checklist 2016.....	51
ANEXO PRISMA 2009 CHECK LIST.....	55
FORMULARIO PARA LA REVISIÓN INTERNA DIRIGIDO A LOS PROFESIONALES SANITARIOS.....	57
<i>TABLAS</i>	59

2. **FECHA DE EDICIÓN:** ABRIL – NOVIEMBRE 2020

3. **CÓDIGO CIE 10:**

- I80 Flebitis y tromboflebitis
- I80.0 Flebitis y tromboflebitis de vasos superficiales de extremidades inferiores
- I82.4 Embolia y trombosis agudas de venas profundas de extremidad inferior
- I82.41 Embolia y trombosis agudas de vena femoral
- I82.42 Embolia y trombosis agudas de vena ilíaca
- I82.43 Embolia y trombosis agudas de vena poplítea
- I82.44 Embolia y trombosis agudas de vena tibial
- I82.49 Embolia y trombosis agudas de otra vena profunda de extremidad inferior
- I82.4Z Embolia y trombosis agudas de venas profundas no especificadas de la parte distal
- I82.6 Embolia y trombosis agudas de venas de extremidad superior
- I82.629 Embolia y trombosis agudas de venas profundas de extremidad superior no especificada
- I828 Embolia y trombosis de otras venas especificadas
- I829 Embolia y trombosis de vena no especificada
- I82X Otras embolias y trombosis venosas

ABREVIATURAS Y SIGNIFICADOS

- **ACODs:** Anticoagulantes orales directos
- **ATC:** Angio tomografía computarizada
- **CID:** coagulación intravascular diseminada
- **COVID-19:** es la enfermedad infecciosa causada por SARS-CoV-2 caracterizada fundamentalmente por síntomas respiratorios de gravedad variable que no había sido detectado en humanos hasta la fecha
- **DD:** dímero D
- **ECMO:** Oxigenación por membrana extracorpórea (por sus siglas en inglés USA)

- **ETEV:** Enfermedad Tromboembólica Venosa
- **FDA:** Food and Drug Administration (por siglas en inglés USA)
- **GEG:** grupo elaborador de la guía
- **GPC:** Guía de práctica clínica
- **GRG:** grupo revisor de la guía
- **HBPM:** Heparina de bajo peso molecular
- **HNF:** Heparina no fraccionada
- **HTA:** hipertensión arterial
- **ISTH:** Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (por sus siglas en inglés USA)
- **(PaO₂/FiO₂):** cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de O₂
- **PCR:** proteína C reactiva
- **SARS-CoV-2:** Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave por sus siglas en inglés
- **SRIS:** Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
- **TTP:** Tiempo de Tromboplastina Parcial activada
- **TVP:** Trombosis Venosa Profunda
- **UCI:** unidad de cuidados intensivos

CATEGORÍA DE LA GPC y NIVEL DE ATENCIÓN:

Primer, Segundo o Tercer nivel de Atención de salud

Evaluación, Prevención, Diagnóstico, Tratamiento, Educación para la salud

PROFESIONALES A LOS CUALES VA DIRIGIDA

La presente investigación está dirigida a los trabajadores del área de la salud, médicos generales, especialistas y enfermeras que laboran en primera línea de atención en centros de salud y hospitales, para proveer una guía estandarizada de prevención y manejo de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes COVID 19.

OTROS USUARIOS POTENCIALES

Personal de salud que se encuentre en nivel de responsabilidad en la planificación, dirección de servicios de salud de todos los niveles de atención, salubristas y auditores médicos.

POBLACIÓN DIANA

Personas con infección por SARS COV2 positivo, con sospecha de Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV) o confirmada.

INTERVENCIONES Y ACCIONES CONSIDERADAS

Intervenciones de prevención y manejo de ETEV en pacientes COVID 19.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Los recursos económicos para la realización de la presente investigación provinieron de fondos personales de cada uno de los investigadores

CONFLICTOS DE INTERÉS

Todos los miembros involucrados en el desarrollo de esta guía de práctica clínica han declarado no tener ningún tipo de conflicto de interés en relación con la información, objetivos y propósitos para la elaboración de la guía. El documento es parte del trabajo de titulación de los autores para obtención del título de especialistas.

ASPECTOS BIOÉTICOS:

Propósito del estudio

La presente investigación tiene como propósito generar una guía de prevención y manejo de la ETEV en pacientes COVID 19.

Manejo confidencial de la información

Al ser una guía de práctica clínica, no hay manejo de información de pacientes por lo que no requiere uso de codificación de historias clínicas

Consentimiento informado

Al ser una guía de práctica clínica, no es necesario utilizar ningún consentimiento informado para el desarrollo de esta.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS:

Recursos necesarios:

RECURSOS	DETALLE
Humanos	2 Médicos Postgradista de Cirugía Vascular y Endovascular 2 médicos Especialistas en Angiología y Cirugía Vascular 1 médico Especialista en Medicina Familiar experto en metodología de la investigación y estadística
Programas informáticos	MS-Excel, MS - Word®, ZOOM. SPSS, Zotero, Mendeley, Plataforma Cochrane, correos electrónicos de uso personal de los investigadores
Formularios (anexos)	Encuestas adaptadas por el investigador

Presupuesto para el proyecto: \$2000

Fuente de financiamiento del proyecto: personal

ANTECEDENTES

Al inicio de la pandemia surge el primer Acuerdo Ministerial 00126-20201 del día 11 de marzo de 2020, el Ministerio de Salud Pública declaró el Estado de Emergencia Sanitaria debido al brote del coronavirus (COVID-19). (Andramuño C, 2020)

Adicionalmente, se suma el acuerdo Interministerial 001 a 12 de 12 de marzo de 2020, el Ministerio de Gobierno y el Ministerio de Relaciones Exteriores y Movilidad Humana, dispusieron la adopción de acciones y medidas preventivas frente a la pandemia del brote del coronavirus (COVID 19); a fin de garantizar el derecho a la salud de todos sus habitantes. (Madero A, 2020)

Finalmente, el decreto Ministerial MDT-2020-0076 de 12 de marzo de 2020, el ministerio del Trabajo expidió las Directrices para la Aplicación de Teletrabajo Emergente durante la Declaratoria de Emergencia Sanitaria. Acuerdo ministerial NO. 00126-2020. Registro oficial de la Republica del Ecuador, Quito, Ecuador, 11 de marzo de 2020. (Madero A, 2020)

Además, dicha situación de emergencia sanitaria ha estimulado la investigación en diversos ámbitos de la salud por lo que es necesario generar una guía sobre la prevención y manejo (tromboprofilaxis y anticoagulación) de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes COVID 19 para posteriormente su socialización en el ambiente de la salud.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Elaborar una guía de práctica clínica de manejo de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes COVID 19.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar el fármaco de elección para anticoagulación en pacientes con COVID 19 hospitalizados.
- Conocer el fármaco de elección para anticoagulación en pacientes con COVID 19 ambulatorios.
- Determinar la utilidad del ultrasonido y angiotomografía en los pacientes con alto riesgo de ETEV
- Establecer recomendaciones del manejo de la ETEV en pacientes con COVID 19 al egreso hospitalario.

APLICABILIDAD DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Aplicabilidad al primer y segundo nivel de atención: la aplicabilidad de la guía se fundamentará en la identificación, prevención, diagnóstico, tratamiento de primera línea y seguimiento de los pacientes COVID 19 positivo en el contexto extra e intrahospitalario de la enfermedad tromboembólica venosa en sus variantes más comunes como lo son: la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar a través del empleo de criterios de sospecha clínica, algoritmos de manejo diagnóstico terapéutico y material de apoyo para dichos niveles, tamizaje oportuno para aplicar medidas preventivas como la tromboprolifaxis mecánico/farmacológica, detección oportuna, y tratamiento de primera línea hasta lograr la referencia hacia el siguiente nivel de atención en caso de requerirlo.

En estos niveles de atención, la presente guía contiene acciones específicas e instrucciones terapéuticas para que los médicos generales, enfermeras, personal de laboratorio pueda proceder ante las preguntas más comunes que se podrían presentar.

Aplicabilidad al tercer nivel de atención: en este nivel, la guía se enfoca en la selección de las mejores opciones terapéuticas actuales en el paciente COVID positivo con enfermedad tromboembólica venosa, exclusivamente dentro del entorno hospitalario así como también el número de intervenciones posibles que los médicos generales, especialistas y personal de áreas de cuidado intensivo puedan aplicar mediante algoritmos, puntuaciones (scores), tamizaje de efectos adversos, disponibilidad y recolección de la mejor evidencia hasta el momento.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de distrés respiratorio agudo grave por coronavirus (SARS-COV-2), es una enfermedad relativamente nueva que surgió a finales del año 2019. Hasta el momento no se ha podido determinar datos exactos sobre la prevalencia e incidencia de la enfermedad provocada por el COVID-19 ya que el número de casos nuevos y de fallecimientos va en incremento a pesar de las normas de prevención implementadas.

Con respecto a los grupos etarios, en un estudio retrospectivo realizado en 552 hospitales de 30 provincias de China con 7736 pacientes, se demostró que la edad promedio de contagio fue de 47 años (IR de 35 a 58 años), el 48.10% fueron de género masculino y 41.9% femenino. De toda esta población, el 5% ingresaron a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), el 2.3% necesitó ventilación mecánica y el 1.4% fallecieron (Huang et al., 2020)

Al igual que los otros virus respiratorios, el coronavirus se transmite de manera directa e indirecta. La directa se da de persona a persona (sintomática y asintomática) , por medio de microgotas expulsadas con la tos y el estornudo o por secreciones, y la indirecta por el contacto de las mucosas orales y/o nasales con superficies contaminadas (Mehta et al., 2020) (Rojas-Zumarán et al., 2020). Se ha reportado adicionalmente que existen pacientes asintomáticos llegando a ser hasta un 85% siendo estos fuentes de propagación del virus, y si tomamos como referencia a lo ocurrido en el crucero Diamond Princess en Japón, el 50% de los test realizados que fueron positivos eran de patients asintomáticos. (Rojas-Zumarán et al., 2020)

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de signos y síntomas inespecíficos, como fiebre (80%), tos seca (76%), rinorrea, mialgias y/o sensación de fatiga o cansancio (44%), cefalea (8%). En pacientes con complicaciones más severas se presenta disnea (55%), taquipnea, hipoxia y neumonía (10-15%) con la consecuente disfunción pulmonar progresiva, teniendo como resultado una alteración del intercambio gaseoso, con requerimiento de soporte ventilatorio, que en los casos graves puede progresar a un estado de choque, falla multiorgánica y muerte (Han et al., 2020)(Rojas-Zumarán et al., 2020)

Dentro de los efectos de la infección por COVID-19, está el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Severa, que desencadena la excesiva generación de trombina y una disminución de la actividad fibrinolítica, estado que predispone a un aumento del riesgo de sufrir eventos tromboembólicos en el organismo (Bikdeli et al., 2020; Sarzi-Puttini et al., 2020)

Esta respuesta inmune exagerada está dada por la activación excesiva de los macrófagos, proliferación incontrolada de células T e hipersecreción de citosinas proinflamatorias, como son: la (IL) IL-1 β , IL-6, interferón y factor de necrosis tumoral α (TNF α). Este fenómeno se lo catalogó como: Respuesta Inmune Trombótica Asociada a SARS-CoV-2/COVID-19 factor responsable de la fatalidad en estos pacientes (Gauna & Bernava, 2020; Guti et al., 2020)

La hipoxia encontrada en COVID-19 grave puede estimular eventos trombóticos, ya sea por el aumento de la viscosidad sanguínea, como por la transcripción de factores inducibles por hipoxia, encargados de la regulación de la hemostasia. (Gupta et al., 2019)

Dentro de las complicaciones hematológicas observadas en pacientes COVID-19 se observó que el 63% presentaron elevación transitoria del tiempo de tromboplastina (TTP) y dímero D (DD) en las primeras 2 semanas de infección, mientras que el 2,5% de los pacientes desarrollaron coagulación intravascular diseminada, asociándose a mayor mortalidad. (Huang et al., 2020; Lillicrap, 2020).

Estas complicaciones hematológicas conllevaron a que un 25% de pacientes con diagnóstico de COVID 19 que no recibieron tromboprofilaxis desarrollen Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV) y de estos el 40% fallecieron siendo un porcentaje más elevado en pacientes de UCI debido al daño multiorgánico asociado (Kollias, 2020). Es

por estas razones que el uso de anticoagulación y trombopprofilaxis es mandatorio ya que el riesgo de mortalidad disminuye hasta en un 20%. (Connors et al., 2020)

MARCO TEORICO

Anticoagulación en pacientes COVID-19

En pacientes hospitalizados COVID-19 con síntomas leves o moderados y diagnóstico confirmado de Trombosis Venosa Profunda, se recomienda el tratamiento con Heparinas de Bajo Peso Molecular frente a los nuevos ACODs y antagonistas de vitamina K debido a que estos últimos pueden interactuar con algunos tratamientos experimentales contra el SARS-CoV-2 e incrementar el riesgo de sangrado, y solo deberían indicarse dependiendo de la evolución del caso (Thachil, Tang, Gando, Levi, et al., 2020; Zhai et al., 2020)

En pacientes hospitalizados se prefiere la anticoagulación parenteral con HBPM, ya que es fácil de administrar y limita la exposición del personal sanitario a la infección de SARS-CoV-2, adicionalmente confiere la ventaja de no tener interacciones con fármacos antivirales que se están usando actualmente para combatir la infección (Barnes et al., 2020a; Moores et al., 2020). Por otro lado, el uso de la heparina no fraccionada (HNF) puede ser una alternativa al uso de HBPM, sin embargo, requiere controles periódicos de tiempo de tromboplastina parcial (TTP) para mantener un rango de anticoagulación adecuado, generando mayor exposición de los trabajadores de la salud a las extracciones frecuentes de sangre (Klok, Kruip, Meer, et al., 2020)

Resultados del estudio comparativo de anticoagulación vs ningún tratamiento de Tang et al., respecto a la administración de HBPM por 7 días en 449 pacientes hospitalizados con coagulopatía inducida por la sepsis, ETEV y COVID-19 severo demostraron que la mortalidad a los 28 días disminuyó de 64.2% a 40.0% (Tang et al., 2020). Por otra parte, la evidencia sugiere que el tratamiento inicial con HBPM reduce la mortalidad un 48% a los 7 días y un 37% a los 28 días logrando una mejoría significativa del cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de O₂ (PaO₂/FiO₂) al mitigar la formación de microtrombos y la coagulopatía pulmonar asociada (Zhou et al., 2020)

Los pacientes con COVID-19 severo están inmóviles, tienen un estado inflamatorio agudo que conduce a un estado hipercoagulable como se mencionó con anterioridad; (Panigada et al., 2020) en vista a estos trastornos hemostáticos observados en otras enfermedades virales (Goeijenbier et al., 2006), algunos centros usan anticoagulación terapéutica para la atención de rutina de pacientes con COVID-19 severa, planteando la hipótesis de que puede conferir beneficios para prevenir la trombosis microvascular (Levi, 2020)

En los pacientes con infección de SARS-CoV-2 que tienen un score de probabilidad elevado para ETEV y score de sangrado bajo, se plantea el uso de anticoagulación hasta obtener el diagnóstico definitivo de ETEV (Moore et al., 2020). La anticoagulación es la base del tratamiento de ETEV (Kearon et al., 2016; Moore et al., 2020; Obi et al., 2020)

En pacientes con alergia a heparina o trombocitopenia inducida por heparina, se podría emplear fondaparinux (ANEXO Tabla 15) (Bikdeli et al., 2020; Tang, Bai, et al., 2020a; Tang, Li, et al., 2020)

Pocos estudios publicados han comentado sobre la incidencia de ETEV en pacientes con COVID-19. EL estudio de Zhou et al., realizado en China, sugiere que los niveles de dímero D > 1,500 ng/mL tienen una sensibilidad del 85% y una especificidad del 88.5% para detectar eventos de ETEV, sin embargo, el estudio estuvo limitado por el pequeño tamaño de la muestra y la falta de validación (Zhou et al., 2020). Otro estudio en 137 pacientes con COVID-19, de quienes se sospechaba clínicamente que tenían embolia pulmonar, fueron sometidos a estudios de extensión con angiotomografía computarizada (ATC), demostrando que el 30% únicamente tenían evidencia de EP aguda en las imágenes (Bompard et al., 2020)

Las guías del grupo de expertos del Chest 2020 para manejo de pacientes SARS Cov2 ambulatorios con ETEV recomiendan el uso de apixaban, dabigatrán, rivaroxabán o edoxabán, señalando anticoagulación parenteral inicial antes de usar dabigatrán y edoxabán. Para los pacientes que no reciben tratamiento con un ACOD, se sugiere el uso de HBPM sobre antagonistas de la vitamina K por su mayor adherencia y limitación para controles ambulatorios. (Moore et al., 2020)

METODOLOGÍA

La presente guía de práctica clínica recopila un conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes, teniendo como base una metodología consensuada para la elaboración de la GPC basada en la evidencia científica.

La Guía usa el sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para la evaluación de la calidad y la graduación de la fuerza de las recomendaciones, el mismo que tiene varias ventajas y abarca la mayoría de las etapas de elaboración de una GPC, desde el planteamiento de la pregunta hasta la formulación de la recomendación, teniendo en cuenta el impacto que pueden tener sobre el uso de recursos y los costes. Anexo 1.

FASES DEL DESARROLLO DE LA GPC.



Modificado de: Coello, P. A., & Et, A. (2016). *Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico.*

La Guía de Práctica clínica se estructuró en ocho fases:

PRIMERA FASE

En la primera fase se determinó la justificación, el alcance y los objetivos de la presente GPC. Siendo una etapa fundamental en el desarrollo de la GPC, pues dio el enfoque y facilitó la elaboración de las preguntas clínicas a las que da respuesta la guía y contribuyó a un correcto desarrollo del resto de los apartados, delimitando claramente los aspectos a tratar, garantizando que la GPC respondió a los objetivos que se pretendió alcanzar.

Los aspectos cubiertos son:

- Población diana
- Aspectos contemplados: preventivos, diagnósticos, de tratamiento, de seguimiento, económicos, éticos, triage.
- Ámbito o contexto: el ámbito de aplicación en el que se centrará la GPC es el Sistema Nacional de Salud.
- Otros elementos: algoritmos diagnóstico – terapéuticos y material de apoyo.

SEGUNDA FASE

En la presente GPC participaron 2 grupos de trabajo: el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) y el Grupo de Revisión de la GPC (GRG).

El GEG, fue integrado por 2 profesionales de la salud Postgradista de Cirugía Vascul y Endovascular cuyas funciones se detallan detenidamente a continuación para el desarrollo del proyecto.

GRUPO DE ELABORACIÓN DE LA GUÍA	
PARTICIPANTE	ACTIVIDADES
Julio César Muñoz Córdoba Néstor André Velasco Valencia	<ul style="list-style-type: none"> • Recolección de bibliografía para el diseño de Guía de práctica clínica • Recopilación de bibliografía relacionada a Anticoagulación en motores de búsqueda como MEDLINE (PUBMED), COCHRANE, EPSCO, TRIPDATABASE. • Discernir evidencia científica de anticoagulación a través de filtros científicos. • Elaboración de las preguntas de investigación según formato de investigación: problema, intervención comparación resultado (PICO) referentes a anticoagulación • Generar de recomendaciones relacionadas a preguntas PICO en función a la evidencia GRADE. • Búsqueda de fármacos con su respectiva validación que son usados para anticoagulación con sus respectivas dosis. • Análisis de potenciales tratamientos (heparinas, anti coagulantes orales directos inhibidores de la vitamina K) en caso de contraindicación a anticoagulación regular • Confección de tablas del resumen de la evidencia en función a anticoagulación. • Revisión de escalas para medir el riesgo de sangrado IMPROVE RIETTE y su validación científica en pacientes COVID. • Análisis y revisión de las Guías de prevención y terapia antitrombótica del colegio Americano CHEST 2020 • Colaboración de objetivos general y específicos de la guía • Verificar el cumplimiento de la guía acorde al Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE). • Comprobar evolución de las guías acorde a las normas del preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) • Medir la aplicabilidad de la Guía. • Revisión y evolución al grupo de trabajo de Comprobar evolución de las guías acorde a las normas del preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) • Medir la aplicabilidad de la Guía. • Revisión y evaluación al grupo de trabajo de trombopprofilaxis.

Una vez concluido el documento, pasó a una revisión interna realizada por Dr. Gonzalo Pullas Tapia director del proyecto y el asesor metodológico Dr. Galo Sánchez, para lo cual se utilizaron los checklist de evaluación de los lineamientos tanto de AGREE como

PRISMA. Una vez revisada la información se formularon las recomendaciones acordes a lineamientos GRADE.

En esta fase se realizó la declaración de intereses del grupo de trabajo de la GPC, para garantizar su calidad, tanto por el rigor con el que se lleva a cabo el proceso metodológico como por la independencia editorial, evitando intereses y posibles sesgos, garantizando la credibilidad de la guía mediante declaración de fuentes de financiamiento y la ausencia de situaciones conflictivas con los principios éticos, eso se realizará mediante la herramienta AGREE II, referido a la independencia editorial, considerándose un indicador de calidad de la guía.

TERCERA FASE

Se localizó documentos de referencia mediante búsqueda sistematizada, enmarcadas en formato GRADE para la toma de decisiones (*etd- evidence*), con el objetivo de trasladar la evidencia a las recomendaciones, lo cual se realizará mediante tres secciones principales:

- a) Formulación de la pregunta de investigación (PICO)
- b) Evaluación de criterios considerados para tomar la decisión

Para la formulación de las preguntas se utilizó la estructura PICO centrando la atención en las necesidades de la población, de manera que la asistencia sanitaria resulte adecuada y eficiente. Para la evaluación de los criterios, se considerará la evidencia científica disponible analizada, las potenciales consideraciones adicionales y los juicios emitidos por el grupo revisor.

CUARTA FASE

Se realizó la búsqueda de literatura médica y evidencia científica en la base de datos de buscadores médicos como MEDLINE (PUBMED), COCHRANE, LILACS, TRIPDATABASE, por los distintos miembros del grupo elaborador, en donde se identificó documentos de diversa índole: metaanálisis, estudios primarios, estudios

sistemáticos y artículos divulgativos del método GRADE, experiencias de empleo del método GRADE para elaborar recomendaciones clínicas y posteriormente dicha información fue procesada y condensada mediante la metodología PRISMA por cada pregunta PICO elaborada.

QUINTA FASE

Se usó la metodología desarrollada por el grupo GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), para evaluar la calidad de la evidencia y formular las recomendaciones.

Las ventajas de GRADE, radican en la evaluación de la calidad de la evidencia centrada en el análisis por separado para cada desenlace de interés, priorizadas en la formulación de preguntas clínicas, se realizó la evaluación del riesgo de sesgo y se separó de forma explícita la definición de la calidad de la evidencia y de la fuerza de las recomendaciones. Así se facilitó el seguimiento de las recomendaciones y su homogeneidad. La calidad de la evidencia refleja la confianza que se puede depositar en los resultados de la literatura científica para apoyar una recomendación.

En el proceso de clasificar la calidad de la evidencia se realizó una evaluación para cada desenlace de interés y un proceso de clasificación global entre todos los desenlaces que apoyen el proceso de decisión entre la evidencia y la recomendación.

GRADE propone una clasificación simple y explícita en cuatro grados:

Alta	Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.
Moderada	Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales.
Baja	El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.
Muy Baja	Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

Modificado de: Coello, P. A., & Et, A. (2016). *Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico*.

Graduación de la evidencia y grados de recomendación

Las recomendaciones pueden ser clasificadas por su dirección y su fuerza, en donde la fuerza de las recomendaciones refleja el grado de certeza de que los efectos deseables de una intervención recomendada superan sus efectos no deseables, o viceversa, en la población de interés. Según GRADE, la dirección de una recomendación puede ser a favor o en contra del uso de una intervención, y, en términos de fuerza, una recomendación puede ser fuerte o débil.

Recomendación fuerte:	Recomendación con confianza en que los efectos deseados de la intervención superan a los indeseables (recomendación fuerte a favor), o en que los efectos indeseados de la intervención superan los deseados (recomendación fuerte en contra). Se debe contar con la información pertinente que respalde dicha confianza a favor o en contra del uso de una intervención.
Recomendación débil:	Recomendación según la cual los efectos deseables probablemente superan los efectos no deseables (recomendación débil a favor de una intervención) o los efectos no deseables probablemente son mayores que los efectos deseables (recomendación débil en contra de una intervención), pero con una incertidumbre apreciable. Lo que implica que no todos los pacientes se beneficiarán de la acción recomendada. Por ello, será necesario considerar de manera más rigurosa las preferencias y valores de los pacientes individuales. condicional (en función de los valores del paciente, los recursos disponibles o el contexto de aplicación). discrecional (basada en la opinión de pacientes o profesionales médicos). restringida/restrictiva (por una explicación sobre aspectos que puedan conducir a diferentes decisiones).

Modificado de: Coello, P. A., & Et, A. (2016). *Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico.*

SEXTA FASE

En esta fase se determinó las conclusiones alcanzadas por el grupo elaborador, tras la revisión de la información y evidencia obtenida sobre cada uno de los criterios y la consideración de las implicaciones en la recomendación dada por el grupo revisor, tras lo cual se formuló las recomendaciones, tomando en cuenta que sean claras, concisas y fáciles de entender.

Se debió justificar las recomendaciones elaboradas, teniendo en cuenta la calidad de la evidencia, así como la opinión del grupo de revisores. Se realizó la redacción de la evidencia para la pregunta clínica mediante un resumen estructurado de la literatura científica identificada y valorada para apoyar las recomendaciones de forma narrativa, se describió los resultados de la búsqueda bibliográfica realizada, así como el proceso de selección de los estudios valorados para apoyar las recomendaciones.

La redacción de las recomendaciones fue acordada por el GEG y se basó a las siguientes características:

- Centrarse en la acción que debe tomarse y contener una sola acción principal.
Incluir lo que los usuarios necesitan saber
- Utilizar un lenguaje lo más llano posible, evitando la ambigüedad
- Reflejar la fuerza de la recomendación.
- Destacar la participación del paciente (o sus cuidadores) en las decisiones sobre el tratamiento y el cuidado.

SÉPTIMA FASE

La revisión interna es una etapa fundamental para matizar y enriquecer las GPC. Esta fue de carácter multidisciplinar que incorporó un grupo de profesionales expertos en el área clínica y expertos en metodología, capaces de proporcionar sugerencias para matizar y clarificar los aspectos contenidos en la guía- constituyendo una fase de validación de la claridad, viabilidad y aceptación por parte de los potenciales usuarios de una GPC.

Sus principales ventajas fueron: Participación de las partes interesadas, verificación de la exactitud y el equilibrio de la evidencia científica, comprobando la validez de la justificación de las recomendaciones, evaluando la claridad y viabilidad de las mismas.

Metodología utilizada para la revisión de la GPC

A cada revisor interno se le envió por correo electrónico el borrador de la GPC que le corresponde, acompañados de un documento de instrucciones, en donde se explicó:

1. Las modificaciones sugeridas debían estar sustentadas en evidencia científica e ir acompañadas de las referencias bibliográficas pertinentes.
2. Los comentarios debían enviarse antes de la fecha límite (indicada).
3. Todos los cambios o modificaciones sugeridos fueron evaluados por el grupo elaborador de la guía.
4. Previamente a la publicación final del documento se solicitó confirmación por correo electrónico, la participación como revisor interno, cuyo nombre apareció publicado en la GPC.
5. Se mantuvo reuniones periódicas mediante plataforma ZOOM para discusión de la GPC durante su elaboración y finalización de la misma.
6. Formulario para la revisión interna (Ver anexo).

ETAPA DE DIFUSIÓN

Las estrategias planteadas para la difusión y disseminación de esta GPC son las siguientes: Presentación oficial de la guía por parte del GEG a las Unidades docentes asistenciales mediante uso de medios electrónicos en las páginas web de los servicios de salud de cada institución mediante ZOOM en jornadas docentes semanales establecidas en cada unidad.

Distribución de material educativo en formato electrónico que será publicada en el repositorio electrónico de la PUCE, facilitando su descarga on line a la comunidad médica con la finalidad de ayudar a la toma de decisiones cuando los profesionales se enfrenten a este tipo de patología.

Presentación de la guía en actividades científicas organizadas por la PUCE mediante ZOOM (jornadas científicas, congresos) con la finalidad de involucrar a los diferentes grupos de profesionales a los que va dirigida la GPC en una discusión para asegurarse de que están de acuerdo con la importancia de las cuestiones clínicas abordadas y con el manejo de las mismas.

Se plantea socializar la GPC para su difusión al Ministerio de Salud Pública, ente rector a nivel nacional, misma que ayudará a discernir alternativas de prevención y manejo en nivel de atención primaria, y especializada. Adicionalmente se enviará la GPC a diferentes bases de datos recopiladoras de GPC y la versión simplificada a revistas indexadas para su publicación.

DESARROLLO

1.Pregunta PICO 1

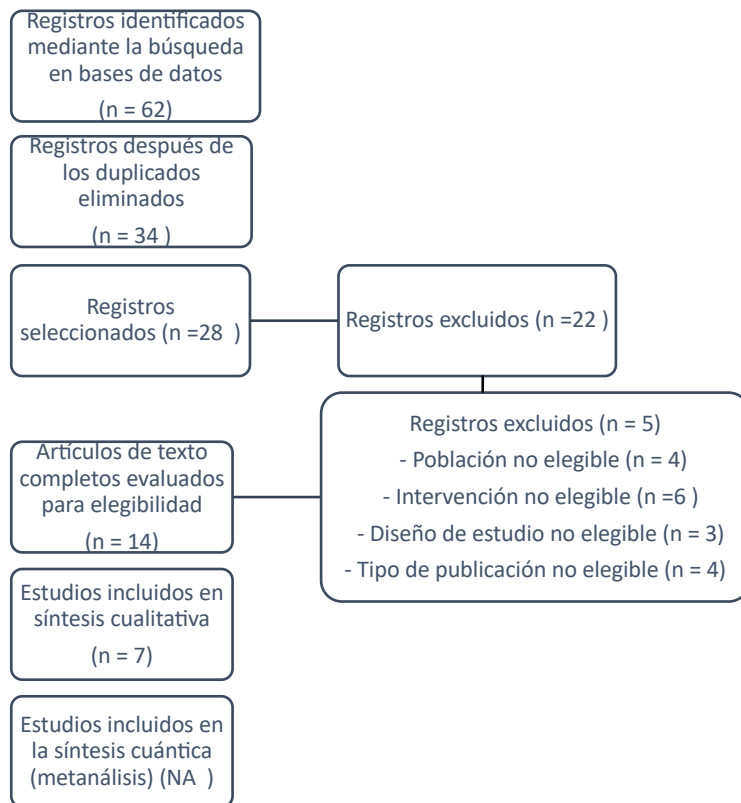
En pacientes COVID 19 ¿se debe realizar de forma rutinaria estudios de imagen para diagnosticar ETEV?

Población	Intervención	Comparación	Outcome (desenlace)
Pacientes COVID 19	Realizar estudios de imagen	No realizar estudios de imagen.	Diagnóstico por ETEV

1.1 Búsqueda de información

Bases de datos	Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda	Estrategias de búsqueda			Número de artículos encontrados
		Pregunta clínica transformada al lenguaje documental de la base de datos (términos y descriptores MeSH)			
		Pacientes	Intervenciones	Resultados	
Cochrane	Abril – Octubre 2020	(COVID)	(Image methods and	(Diagnosis of ETEV)	0
Tripdata base	Abril - Octubre 2020	AND ((Diagnosis) OR (Ultrasound) OR (Image) OR))	no image methods)		16
Pubmed Health on clinical effectiveness	Abril – Octubre 2020				25
Lilacs	Abril - Octubre 2020				21

1.2 Diagrama Prisma



1.3 Tabla de características de los estudios

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	POBLACION DIANA	NUMERO DE PACIENTES	ESTUDIOS DE IMAGEN / NO ESTUDIOS DE IMAGEN	TVP / EP	DESENLACE
Kapoor S, et al	OBSERVACIONAL PROSPECTIVO GUIA DE PRACTICA CLINICA	Pacientes covid 19 Hospitalizados	107	POCUS (point of care ultrasound)	Diagnostico de ETEV	<p>Incidencia de ETEV en las extremidades inferiores y superiores del 21% y 10% respectivamente.</p> <p>La ocurrencia de un evento tromboembólico venoso no se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (HR 1.08, valor de p = .81).</p>
Ierardi AM, et al	OBSERVACIONAL PROSPECTIVO Milan Italia	Pacientes covid 19 Hospitalizados	234	Ultrasonido	Diagnostico de ETEV	fue del 10,7% (25/234): 1,6% (1/60) entre los casos moderados, 13,8% (24/174) en graves y críticos
Bikdeli B, et al	GUIA	Pacientes covid Hospitalizados	NR	Ultrasonido	Diagnostico de ETEV	<p>En pacientes con de escalas de probabilidad pretest baja (< 2): no es razonable y no está indicada la realización de un eco Doppler.</p> <p>Se deben sopesar primero el balance riesgo (infección del explorador)/beneficio ya que la probabilidad de diagnosticar TVP en este caso es inferior al 3 %)</p>
Obi AT, et al	OBSERVACIONAL PROSPECTIVO	Pacientes covid 19 Hospitalizados	NR	ULTRASONIDO EN SOSPECHA DE EP	Diagnostico de ETEV	La ecografía dúplex debe utilizarse cuando se cumplen 3 condiciones: (1) el riesgo de hemorragia es alto; (2) los resultados cambiarán el manejo; y (3) la sospecha clínica de EP es alta y la angiotac pulmonar es imposible de obtener o la sospecha clínica de TVP es alta
Moore LK, et al.	Guia de practica clinica CHEST	Pacientes covid 19 Hospitalizados	NR	ULTRASONIDO	Diagnostico de ETEV	La realización de Ultrasonido se justifica solamente en situaciones de disfunción ventricular derecha inexplicable, hipoxemia inexplicable / refractaria o en pacientes con sospecha de EP que no pueden someterse a un estudio de diagnóstico (es

						decir, inestable para el transporte o insuficiencia renal avanzada).
Middeldorp S, et al	Single-center cohort study		199	ULTRASONIDO DE SEGUIMIENTO	Diagnostico de ETEV	El tipo de TEV fue EP con o sin TVP en 13 pacientes (6,6%), TVP proximal en 14 (7,1%), TVP distal en 11 (5,6%) y TVP en extremidades superiores en 1 (0,5%)
Zhang L, et al	Prospectivo	Pacientes covid 19 Hospitalizados	143	ULTRASONIDO VS SCORES Y LABORATORIO	Diagnostico de ETEV	66 pacientes desarrollaron TVP en las extremidades inferiores (46,1% 23 [34,8%] con TVP proximal y 43 [65,2%] con TVP distal).

*NR = (No reportado)

1.4 Formulación de recomendaciones

Tabla recomendación # 1

Balance de consecuencias marque con x	Las consecuencias indeseables superan claramente las consecuencias deseadas en la mayoría de escenarios	Las consecuencias indeseables superan probablemente las consecuencias deseadas en la mayoría de los escenarios	El balance entre consecuencias deseables e indeseables es equilibrado	Las consecuencias deseables superan probablemente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios	Las consecuencias deseables superan claramente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios
					X
Tipo de recomendación	Recomendamos NO ofrecer esta opción	Sugerimos NO ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
marque con x			X		
Recomendación	El grupo elaborador de la guía sugiere que: No se recomienda el uso rutinario de ultrasonido Doppler para diagnosticar TVP ni estudios de imagen para EP en pacientes COVID-19 con riesgo alto de ETEV y bajo riesgo de sangrado.				
Justificación	No se recomienda el ultrasonido duplex de miembros inferiores como metodo de imagen de rutina para diagnosticar ETEV en pacientes COVID 19 con riesgo bajo de sangrado debido a que la incidencia aun en casos severos en la mayoría de estudios a gran escala llega en un rango de hasta el 30 %(Kapoor S, 2020); sin embargo el mismo esta indicado en aquellas situaciones donde la clínica sea altamente sugestiva o el riesgo sea alto sobretodo en pacientes criticos con rápido deterioro (Moores LK, 2020) .				

	<p>Tampoco el uso rutinario se asocia con un incremento en el riesgo de mortalidad (Kapoor S, 2020) y el diagnóstico sugestivo de trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar se sigue fundamentando en la aplicación de scores clínicos predictivos de ETEV como la escala de padua , wells, caprini entre otros validados (Obi AT, 2020), (Zhang L, 2020), así como también lo es la baja sensibilidad y especificidad del ultrasonido como método de imagen y la exactitud diagnóstica operador dependiente, que está en riesgo de contagio (Bikdeli B, 2020).</p> <p>En los estudios en los que la ecografía fue motivada solo por la sospecha clínica, las tasas de TEV informadas fueron bajas, del 2% al 4% , en otros estudios por ejemplo se ordenó la ecografía de vigilancia, en donde la tasa de TEV fue del 69% (McBane RD II et al, 2020)</p>
Monitorización y evaluación	Se sugiere realizar estudios de seguimiento para documentar casos de ETEV positivos con la utilización de ecografía seriada, sobretodo en pacientes de alto riesgo y en cuidados críticos debido a la presencia de ETEV asintomática según algunos estudios hasta 10 días después del ingreso (Middeldorp S, 2020).
Prioridades para la investigación	Una de las prioridades para evitar el excesivo costo beneficio de la ecografía, es el uso de la combinación de herramientas de tamizaje y scores clínicos de predicción de riesgo así como la estratificación adecuada del paciente previo a optar por realizar un protocolo de imagen por citar un ejemplo en un estudio se encontró que pacientes con un score de padua igual o mayor a 4 en quienes se realizó un estudio de imagen ecográfico de miembros inferiores a las 72 horas, de estos la trombosis venosa profunda se encontró en un 34 % de los pacientes que previamente reciben tromboprolifaxis , y un 66% en aquellos que no recibían el mismo, siendo la sensibilidad del 88,52% y una especificidad del 61,43% cuando se lo combina con el score de CURB - 65 de 3 a 5, y un dímero D > 1,0 µg / ml para la detección de trombosis venosa profunda. (Zhang L, 2020)
Nivel de recomendación y graduación	<i>GRADE: moderado, Clase de Recomendación IIa, Nivel de evidencia: C</i>

Tabla recomendación #2

Balance de consecuencias marque con x	Las consecuencias indeseables superan claramente las consecuencias deseadas en la mayoría de escenarios	Las consecuencias indeseables superan probablemente las consecuencias deseadas en la mayoría de los escenarios	El balance entre consecuencias deseables e indeseables es equilibrado	Las consecuencias deseables superan probablemente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios	Las consecuencias deseables superan claramente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios
					X
Tipo de recomendación	Recomendamos NO ofrecer esta opción	Sugerimos NO ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
marque con x			X		
Recomendación	El grupo elaborador de la guía sugiere que: Se recomienda realizar estudios para diagnóstico de ETEV en pacientes COVID-19 con alto riesgo ETEV y alto riesgo de sangrado.				
Justificación	<p>Se recomienda el ultrasonido duplex de miembros inferiores como método de imagen para diagnosticar ETEV en pacientes COVID 19 con riesgo elevado de ETEV siempre y cuando estos pacientes presenten deterioro o disfunción ventricular derecha, hipoxemia refractaria con sospecha de embolia pulmonar (Moore LK, 2020) .</p> <p>Se puede realizar la medición del riesgo de ETEV con herramientas clínicas siempre y cuando los grupos de pacientes a investigar se encuentren en estado crítico y cumplen además otras condiciones como: riesgo alto de sangrado, riesgo alto de ETEV en las escalas validadas y si los resultados cambiarán el protocolo de manejo (Obi AT, 2020)</p> <p>Algunos proponen que se recomienda la evaluación clínica diaria de los signos y síntomas de TEV, cuando se tenga un umbral bajo para obtener imágenes de cualquier hallazgo clínico nuevo y una vigilancia ecográfica semanal de la TVP en la pierna mientras se está en la UCI.(McBane RD II et al, 2020)</p>				
Monitorización y evaluación	Se sugiere que el riesgo de sangrado sea monitorizado usando las diferentes escalas para el mismo ya que el uso de estudios diagnósticos de imagen para determinar ETEV sobretodo ecografía aun no muestran una sensibilidad y especificidad óptima y el riesgo observado de TEV en COVID-19 es alto, particularmente en pacientes de la UCI, lo que debería llevar a un alto nivel de sospecha clínica y un umbral bajo para diagnóstico por imágenes de TVP o EP (Middeldorp S, 2020).				
Prioridades para la investigación	Puesto que el riesgo de sangrado del paciente se encuentra incrementado a sus comorbilidades , aquellos pacientes diagnosticados de complicaciones tromboticas en condición crítica sobretodo en la UCI tenían un mayor riesgo de muerte por cualquier causa (HR 5,4; IC del 95%: 2,4-12), de ellas la principal fue la embolia pulmonar (Klok FA et al, 2020).				

	<p>Se esperan que futuras investigaciones se encaminen a determinar la incidencia de ETEV en pacientes críticos con alto riesgo de sangrado debido a que esta se encuentra en aumento y no hay estudios definitivos a pesar de instaurar un tratamiento con tromboprofilaxis farmacológica, además se debe vigilar signos de complicaciones trombóticas a otro nivel e inclusive aplicar otros métodos de imagen como la angiotomografía pulmonar en lugar del ultrasonido debido a su baja sensibilidad y especificidad.</p>
<p>Nivel de recomendación y graduación</p>	<p><i>GRADE: moderado, Clase de Recomendación IIa, Nivel de evidencia: C</i></p>

2. Pregunta PICO 2

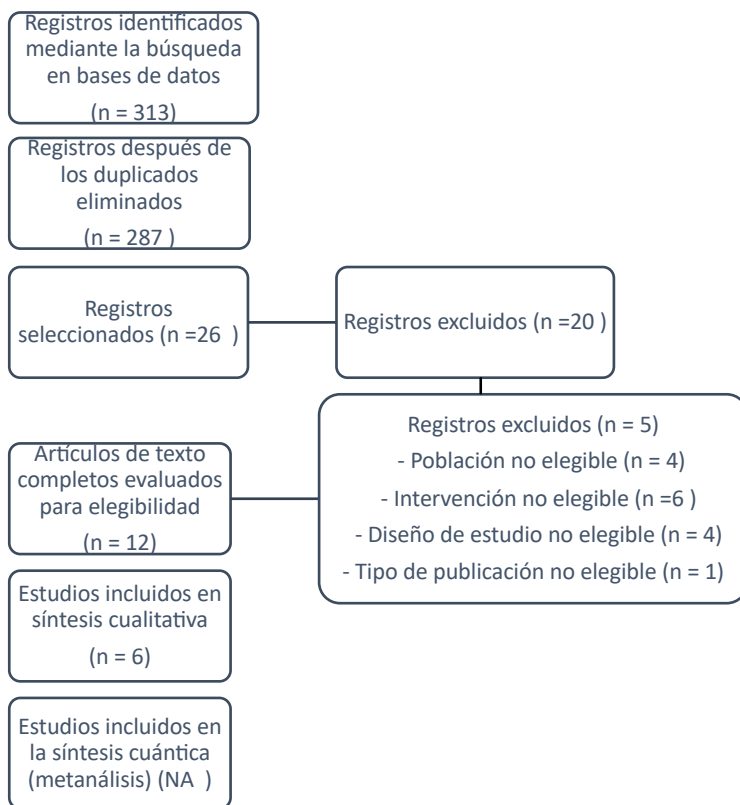
En pacientes COVID 19 hospitalizados con ETEV confirmada, ¿se prefiere el uso de anticoagulación parenteral sobre ACO como tratamiento de ETEV?

Población	Intervención	Comparación	Outcome (desenlace)
Pacientes COVID 19 hospitalizados y diagnóstico confirmado de ETEV	Anticoagulación parenteral	anticoagulantes orales	Tratamiento de ETEV

2.1 Búsqueda de información

Bases de datos	Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda	Estrategias de búsqueda			Número de artículos encontrados
		Pregunta clínica transformada al lenguaje documental de la base de datos (términos y descriptores MeSH)			
		Pacientes	Intervenciones	Resultados	
Cochrane	Abril – Octubre 2020	(COVID) AND (Hospitalized)	(Parenteral anticoagulation) OR (low molecular weight heparin) OR (Heparin) AND (warfarin) OR (Anti vitamin k)	(Treatment of DVT or PE)	44
Tripdata base	Abril - Octubre 2020				160
Pubmed Health on clinical effectiveness	Abril – Octubre 2020				68
Lilacs	Abril - Octubre 2020				41

2.2 Diagrama Prisma



2.3 Tabla de características de los estudios

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	POBLACION DIANA	NUMERO DE PACIENTES	TROMBOPROFILAXIS / ANTICOAGULACIÓN	TVP / EP	DESENLACE
(Tang et al., 2020)	OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO CHINA	PACIENTES COVID 19 HOSPITALIZADOS	449	ANTICOAGULACIÓN CON HEPARINA	TRATAMIENTO DE ETEV	Reducción mortalidad 29.8%
Bikdeli B, et al	GUIA	PACIENTES COVID 19 HOSPITALIZADOS	NR	ANTICOAGULACIÓN	TRATAMIENTO DE ETEV	Existe una clara preferencia por la profilaxis con enoxaparina a dosis de 40 mg subcutáneos al día para todos los pacientes hospitalizados a menos que exista contraindicaciones
Flumignan RLG et al	REVISION SISTEMATICA	PACIENTES COVID 19 HOSPITALIZADOS ,PACIENTES EN UCI Y EMERGENCIA China, Italy, Spain and the USA	5929	ANTICOAGULACIÓN VS NO TRATAMIENTO	TRATAMIENTO DE ETEV	Reducción de la mortalidad por OR ajustada por factores de confusión (reducción del 58% en la probabilidad de muerte; en 2075 participantes).
Russo V et al	ESTUDIO DE CORTE RETROSPECTIVA	PACIENTES HOSPITALIZADOS Italia 5 centros	192	ANTICOAGULACION DOACS VS AVK	TRATAMIENTO DE ETEV	No hay diferencias entre los resultados primarios y secundarios en la mortalidad
Trinh M et al	ESTUDIO DE CORTE RETROSPECTIVA	PACIENTES HOSPITALIZADOS USA 1 centro	244	ANTICOAGULACION TERAPEUTICA PARENTERAL VS NOACS	TRATAMIENTO DE ETEV	No hay diferenciación entre resultados primarios y secundarios en probabilidad de supervivencia, Sangrado, insuficiencia renal y hepatica ni la duración del tiempo de hospitalización en días.
Thachil et al	ANALISIS RETROSPECTIVO	PACIENTES CRITICOS HOSPITALIZADOS	449	ANTICOAGULACION CON HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR	TRATAMIENTO DE ETEV	La terapia anticoagulante con HBPM parece asociarse a un mejor pronóstico en relación con la mortalidad (40,0% frente a 64,2%, p = 0,029).

*NR = (No reportado)

2.4 Formulación de recomendaciones

Tabla recomendación #3

Balance de consecuencias marque con x	Las consecuencias indeseables superan claramente las consecuencias deseadas en la mayoría de escenarios	Las consecuencias indeseables superan probablemente las consecuencias deseadas en la mayoría de los escenarios	El balance entre consecuencias deseables e indeseables es equilibrado	Las consecuencias deseables superan probablemente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios	Las consecuencias deseables superan claramente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios
			X		
Tipo de recomendación	Recomendamos NO ofrecer esta opción	Sugerimos NO ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
marque con x				X	
Recomendación	El grupo elaborador de la guía sugiere que: Se recomienda el uso de HBPM (de elección) o HNF sobre ACO en pacientes hospitalizados COVID 19 y ETEV confirmada				
Justificación	<p>La anticoagulación que requieren los pacientes hospitalizados con TVP y SARS Cov2 implica mayor riesgo de exposición al personal y un aumento de eventos adversos derivados de los múltiples tratamientos aún experimentales al paciente Covid, es por ello que se recomienda el tratamiento con Heparinas de Bajo Peso Molecular frente a los nuevos ACODs y antagonistas de vitamina K (Thachil et al., 2020).</p> <p>Si bien es cierto que puede existir una reducción de la mortalidad con el empleo de heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada en pacientes Covid hospitalizados con ETEV confirmada , aun no existe estudios donde se demuestre superioridad sobre los anticoagulantes orales (Russo V et al., 2020).</p> <p>En el contexto de anticoagulación hospitalaria se recomienda también que los pacientes deben ser tratados con los mismos principios y prácticas con los que se trataría a pacientes sin COVID (Kearon et al., 2016). Otra de las justificaciones para la elección del uso de terapia parenteral sobretodo con heparinas de bajo peso molecular es su facilidad de uso y el umbral de seguridad que ofrecen las heparinas de bajo peso molecular en relación a la heparina y su bajo riesgo de eventos de sangrado mayor, ya que con el uso de AVK se necesita un control mas riguroso y anticiparse a sus interacciones farmacológicas (Zhai, Z et al, 2020).</p> <p>La evidencia publicada hasta la fecha confiere una ventaja al uso de la heparina de bajo peso molecular frente a los nuevos anticoagulantes orales en el paciente con</p>				

	coagulopatía, por ejemplo, en un estudio se evaluó a 449 pacientes COVID 19 severo con coagulopatía inducida por la sepsis donde fueron tratados con HBPM por 7 días frente a ningún tratamiento, en él se demostró que la mortalidad a los 28 días disminuyó de 64.2% a 40.0% (Tang et al., 2020)
Monitorización y evaluación	A pesar, de una tendencia universal a realizar tromboprofilaxis sistemática en los pacientes con COVID-19. Se ha demostrado que todo paciente hospitalizado, independientemente del riesgo tromboembólico, debe recibir tromboprofilaxis farmacológica a dosis estándar con heparinas, mientras que se evita el uso de anticoagulantes orales por sus interacciones con los medicamentos antivirales, aún no se dispone de registros a gran escala para demostrar beneficios netos de tal o cual grupo de anticoagulantes.
Prioridades para la investigación	Es una prioridad disponer de estudios que propongan alternativas farmacológicas como el fondaparinux para anticoagulación en casos especiales como alergias y riesgo elevado de sangrado, trombocitopenia inducida por heparina, fallo hepático y renal e incluir en estudios a gran escala a dichos pacientes.
Nivel de recomendación y graduación	<i>GRADE: moderado, Clase de Recomendación IIa, Nivel de evidencia: C</i>

Tabla recomendación #4

	Las consecuencias indeseables superan claramente las consecuencias deseables en la mayoría de escenarios	Las consecuencias indeseables superan probablemente las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios	El balance entre consecuencias deseables e indeseables es equilibrado	Las consecuencias deseables superan probablemente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios	Las consecuencias deseables superan claramente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios
		X			
Tipo de recomendación	Recomendamos NO ofrecer esta opción	Sugerimos NO ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
marque con x		X			
Recomendación	El grupo elaborador de la guía sugiere que: No se recomienda el uso de antagonista de vitamina K como tratamiento de ETEV en pacientes COVID 19 hospitalizados				
Justificación	<p>No se aconseja el uso de anticoagulantes orales y los anticoagulantes orales de acción directa en paciente con COVID-19 y TVP hospitalizados debido a interacciones farmacológicas y comorbilidades sobretodo en pacientes con fallo renal y hepatico (Zhai, Z et al, 2020), los antagonistas de la vitamina K tambien precisan de ajuste de dosis con la administración de azitromicina, metilprednisolona, ribarivina e interferón (San Norberto EM et al, 2020).</p> <p>Debido a muchas interacciones e incluso riesgo de contagio del personal de salud , se recomienda la transicion a antagonistas de la vitamina k siempre y cuando la condición del paciente sea estable y se investigue sus factores de riesgo (McBane RD II et al, 2020). Los antagonistas de la vitamina K, apixabán y betrixabán precisan de ajuste de dosis con la administración de lopinavir, ritonavir y azitromicina. Rivarobaxán y edoxabán están contraindicados con lopinavir y ritonavir (McBane RD II et al, 2020).</p>				
Monitorización y evaluación	Para casos especificos de cambio de anticoagulantes desde antagonistas de la vitamina k el cambio a un ACOD o HBPM son opciones factibles siempre que se haya realizado evaluación cuidadosa del INR (McBane RD II et al, 2020)				
Prioridades para la investigación	Debido a la presencia de trombocitopenia inducida por la heparina ademas del incremento en el riesgo de sangrado o eventos de sangrado mayor con el uso de anticoagulantes parenterales sobretodo heparina no fraccionada, se debe investigar la tasa de complicaciones relacionadas a la falta de alternativas de anticoagulacion en el paciente covid hospitalizado.				
Nivel de recomendación y graduación	<i>GRADE: moderado, Clase de Recomendación IIa, Nivel de evidencia: C</i>				

3. Pregunta PICO 3

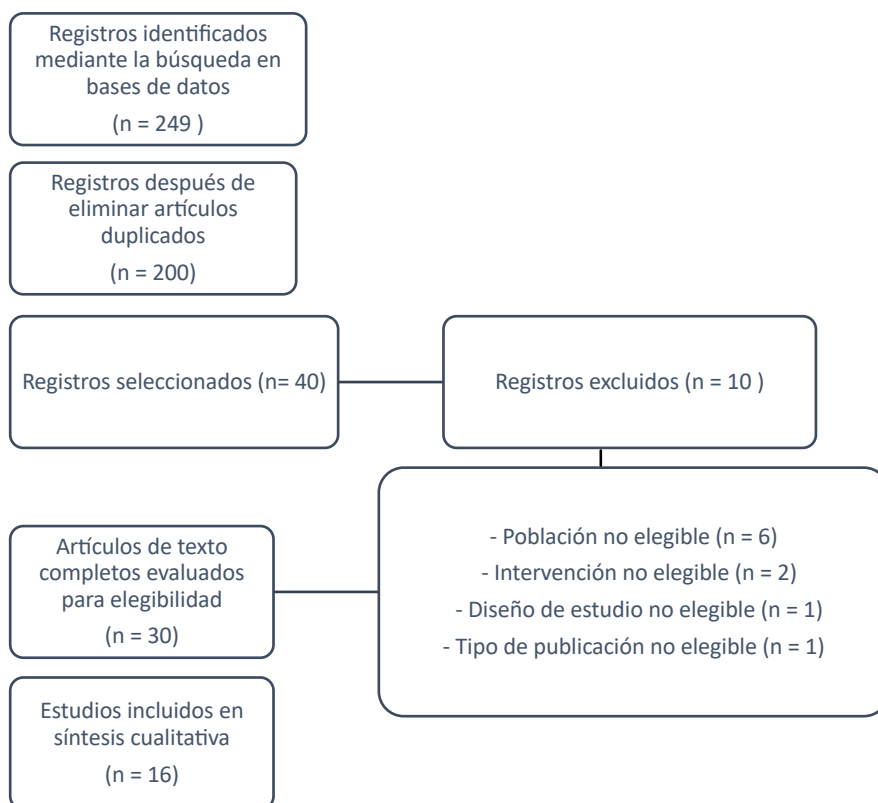
En pacientes COVID 19 hospitalizados en UCI con ETEV confirmada, ¿se prefiere el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) versus heparina no fraccionada para reducir la mortalidad por ETEV?

Población	Intervención	Comparación	Outcome (desenlace)
Pacientes COVID 19 en UCI y ETEV confirmada	Heparinas de bajo peso molecular	Heparina no fraccionada	Mortalidad por ETEV

3.1 Búsqueda de información

Bases de datos	Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda	Estrategias de búsqueda			Número de artículos encontrados
		Pregunta clínica transformada al lenguaje documental de la base de datos (términos y descriptores MeSH)			
		Pacientes	Intervenciones	Resultados	
Cochrane	Abril - Octubre 2020	(COVID) OR (SARS Cov2) OR (coronavirus) AND ((DVT) OR (deep vein thrombosis) OR (PE) OR (pulmonary embolism))	(Treatment) OR (Thromboprophilaxis) OR (anticoagulation)	AND (Mortality)	1
Tripdatabase	Abril - Octubre 2020				111
Pubmed Health on clinical effectiveness	Abril - Octubre 2020				64
Lilacs	Abril - Octubre 2020				73

3.2 Diagrama Prisma



3.3 Tabla de características de los estudios

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	POBLACION DIANA	# DE PACIENTES	TROMBOPROFILAXIS / ANTICOAGULACIÓN	TVP / EP	MORTALIDAD
Flumignan et al	Revisión sistemática	Hospitalizados con COVID 19	5929 (siete estudios)	SI / SI	NR	Reducción en muerte del grupo intervenido vs control (34.2% versus 53%) a HR 0.21 (95% CI 0.10 to 0.46)
Nopp et al	Revisión sistemática	Hospitalizados UCI vs no UCI con COVID 19	33970 (86 estudios)	SI / SI	14,1% / 13,7%	NR
Barnes et al	Guideline	EDEV y COVID 19	NR	SI / SI	NR	NR
Bikdeli et al	Journal pre print	EDEV y COVID 19	NR	SI / SI	NR	NR
Bilaloglu et al	Longitudinal retrospectivo	Hospitalizados COVID 19	3334	NO / NO	29,4% / 11,5%	NR
Davoodi et al	Reporte de casos	COVID 19 y TVP	3	NR	SI	NR
Klok et al	Longitudinal retrospectivo	COVID 19 en UCI	184	SI / SI	87%	No hubo diferencias (HR 0.79, 95%CI 0.35–1.8)
Llitjos et al	Longitudinal retrospectivo	COVID 19	26	NO / SI	69%	NR
Lodigiani et al	Longitudinal retrospectivo	COVID 19 hospitalizados	388	NR	27,6%	NR
Middeldorp et al	Cohorte	COVID 19 hospitalizados	198	SI / SI	10% / 25%	19% de muertes
Ren et al	Longitudinal retrospectivo	COVID 19 y UCI	48	SI / SI	10.4%	NR
Moore et al	Guideline	COVID 19 hospitalizados	NR	SI / SI	NR	NR
Stessel et al	Cohorte	COVID 19 y UCI	72	SI / SI	41% / 30.4%	reducción 39.13% a 3.85% (p < 0.001)
Tal et al	Review	EDEV y COVID 19	NR	SI / SI	NR	NR
Tang et al	Longitudinal retrospectivo	COVID 19	449	SI / SI	NR	No hubo diferencias 30.3% vs 29.7%, P = 0.910

Zhang et al	Cohorte	COVID 19 hospitalizados y TVP	143	SI / SI	46.1%	NR
-------------	---------	-------------------------------	-----	---------	-------	----

*NR = (No reportado)

3.4 Formulación de recomendaciones

Tabla recomendación #5

Balance de consecuencias marque con x	Las consecuencias indeseables superan claramente las consecuencias deseadas en la mayoría de escenarios	Las consecuencias indeseables superan probablemente las consecuencias deseadas en la mayoría de los escenarios	El balance entre consecuencias deseadas e indeseables es equilibrado	Las consecuencias deseadas superan probablemente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios	Las consecuencias deseadas superan claramente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios
		X			
Tipo de recomendación	Recomendamos NO ofrecer esta opción	Sugerimos NO ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
marque con x			X		
Recomendación	El grupo elaborador de la guía sugiere que: Se recomienda en pacientes COVID 19 hospitalizados en UCI con ETEV confirmada el uso de HNF sobre HBPM evaluando el riesgo de sangrado				
Justificación	<p>Todos los pacientes hospitalizados con COVID 19 deben recibir tromboprofilaxis farmacológica evaluando su riesgo de sangrado (Davoodi et al., 2020; Klok et al., 2020). En un estudio realizado por Klok con 128 pacientes, encontraron que hasta el 31% presentaron eventos trombóticos venosos, de estos el 81% fueron embolia pulmonar (Klok et al., 2020).</p> <p>En un estudio retrospectivo realizado en Francia con pacientes COVID 19 en UCI, se dividió en dos grupos, aquellos que recibían tromboprofilaxis (31%) y aquellos que recibían anticoagulación (69%), encontrándose ETEV confirmada hasta en el 69% principalmente en el grupo que ya recibía anticoagulación señalando que se requieren más estudios para determinar si la anticoagulación temprana reduce la mortalidad en este grupo de pacientes (Llitjos et al., 2020).</p> <p>Tang et al, en su estudio reporta que no hay diferencia en mortalidad a los 28 días en los pacientes que usaron heparina vs aquellos que no usaron (30.3% vs 29.7%, p = 0.910) (Tang et al., 2020). Por otro lado, se ve que en pacientes con riesgo intermedio/alto de EP y que se encuentran hospitalizados en UCI, la HNF al ser un medicamento de vida media corta y contar con antídoto, puede ser considerado como el fármaco de elección ya que se puede mantener el control de la anticoagulación y en caso de requerir algún procedimiento o presencia de sangrado</p>				

	<p>se puede usar el antídoto; recordando adicionalmente que si se presenta inestabilidad hemodinámica, la indicación es trombolisis sistémica, sin embargo otros autores prefieren mantener a las HBPM para reducir la exposición del personal sanitario al virus. (Middeldorp et al., 2020; Moores et al., 2020; Stessel et al., 2020; Tal et al., 2020).</p> <p>Otro estudio de pacientes COVID 19 en UCI, reportan eventos tromboembólicos venosos hasta en un 7,7% a pesar de estar recibiendo trombopprofilaxis farmacológica (Lodigiani et al., 2020), sugiriendo que aún se necesitan más estudios para valorar el beneficio de anticoagulación temprana cuando existe algo riesgo clínico de ETEV y bajo riesgo de sangrado (Barnes et al., 2020; Bilaloglu et al., 2020; Ren et al., 2020)</p> <p>La prevalencia de ETEV es alto en pacientes COVID 19 hospitalizados lo cual condiciona su pronóstico (Tal et al., 2020; Zhang Li et al., 2020), si bien se menciona que el uso de anticoagulación parenteral está recomendado en casos de COVID 19 severo por la alta tasa de trombosis (53%), el riesgo de hemorragia debe ser evaluado constantemente (16%). (Bikdeli et al., 2020)</p> <p>Una revisión sistemática que incluye 5468 pacientes en UCI con COVID 19, reporta una prevalencia de 22.7% de eventos tromboembólicos venosos, sin embargo existe heretogenicidad en los estudios por lo que no se reporta la mortalidad con el uso de HBPM o HNF (Nopp et al., 2020)</p> <p>Otra revisión sistemática hace referencia que si bien se reportan en estudios no randomizados que existe reducción de mortalidad a los 28 días, la calidad de evidencia es baja (Flumignan et al., 2020).</p>
Monitorización y evaluación	Es importante hacer una valoración de riesgo de sangrado antes de iniciar la anticoagulación en todos los pacientes COVID 19 con ETEV hospitalizados, permitiendo así modificaciones de dosis y evitar complicaciones.
Prioridades para la investigación	Se necesitan estudios clínicos aleatorizados en pacientes hospitalizados COVID 19, se han encontrado 22 estudios que estan desarrollandose (20 son RCT) que involucran a mas de 15mil pacientes que estiman ser terminados a finales de este año, por ende mejorarán la evidencia científica publicada hasta el momento.
Nivel de recomendación y graduación	<i>GRADE: moderado, Clase de Recomendación Iia, Nivel de evidencia: C</i>

RESUMEN DE RECOMENDACIONES

- No se recomienda el uso rutinario de ultrasonido Doppler para diagnosticar TVP ni estudios de imagen para EP en pacientes COVID-19 con riesgo alto de ETEV y bajo riesgo de sangrado.
- Se recomienda realizar estudios para diagnóstico de ETEV en pacientes COVID-19 con alto riesgo ETEV y alto riesgo de sangrado.
- Se recomienda el uso de HBPM (de elección) o HNF sobre ACO en pacientes hospitalizados COVID 19 y ETEV confirmada
- No se recomienda el uso de antagonista de vitamina K como tratamiento de ETEV en pacientes COVID 19 hospitalizados
- Se recomienda en pacientes COVID 19 hospitalizados en UCI con ETEV confirmada el uso de HNF sobre HBPM evaluando el riesgo de sangrado

BIBLIOGRAFÍA

- Andrade, F., Paula, E. V. De, Oliveira, F. De, Melzer, M., Hamilton, D., Campêlo, C., Teixeira, T., Chiara, M., Vieira, A., Macedo, S., Thereza, A., Ramacciotti, E., Clara, A., Nascimento, K., & Annichino-bizzacchi, J. (2020). Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: A position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasi. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, *xx*, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.001>
- Arabi, Y. M., Al-Hameed, F., Burns, K. E. A., Mehta, S., Alsolamy, S. J., Alshahrani, M. S., Mandourah, Y., Almekhlafi, G. A., Almaani, M., Al Bshabshe, A., Finfer, S., Arshad, Z., Khalid, I., Mehta, Y., Gaur, A., Hawa, H., Buscher, H., Lababidi, H., Al Aithan, A., ... Al-Dawood, A. (2019). Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. *New England Journal of Medicine*, *380*(14), 1305-1315. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816150>
- Arnaldo Dubin, D., & Elisa Estenssoro, D. (2020). *Ampliación de las recomendaciones Sobre el Uso de Heparina y Corticoides COVID19 Documento Elaborado en el Marco del Proyecto Capacitación Situada y Permanente. Resolución 723/2020 Tele-Revista de UTI Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.*
- Aryal, M. R., Gosain, R., Donato, A., Pathak, R., Bhatt, V. R., & Katel, A. (2020). *Venous Thromboembolism in COVID-19: Towards an Ideal Approach to Thromboprophylaxis, Screening, and Treatment.*
- Bajaj, N. S., Vaduganathan, M., Qamar, A., Gupta, K., Gupta, A., Golwala, H., Butler, J., Goldhaber, S. Z., & Mehra, M. R. (2019). Extended prophylaxis for venous thromboembolism after hospitalization for medical illness: A trial sequential and cumulative meta-analysis. *PLoS Medicine*, *16*(4), 1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002797>
- Baker, P., Platton, S., Gibson, C., Gray, E., Jennings, I., Murphy, P., & Laffan, M. (2020). Guidelines on the laboratory aspects of assays used in haemostasis and thrombosis. *British Journal of Haematology*. <https://doi.org/10.1111/bjh.16776>
- Baldanti, F., Bruno, R., Cattaneo, D., Chianese, R., Ciceri, F., Corrao, G., Perno, C. F., Rizzardini, G., Scaglione, F., Viganò, P., & Page, P. (2020). *Aggiornamento indicazioni sulle terapie nelle strutture ospedaliere dei pazienti affetti da COVID-19 Contenuti Premessa.* 1-14.
- Barnes, G. D., Burnett, A., Allen, A., Blumenstein, M., Clark, N. P., Cuker, A., Dager, W. E., Deitelzweig, S. B., Ellsworth, S., Garcia, D., Kaatz, S., & Minichiello, T. (2020a). Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID - 19 pandemic: Interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *50*(1), 72-81. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>
- Barnes, G. D., Burnett, A., Allen, A., Blumenstein, M., Clark, N. P., Cuker, A., Dager, W. E., Deitelzweig, S. B., Ellsworth, S., Garcia, D., Kaatz, S., & Minichiello, T. (2020b). Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: Interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *50*(1), 72-81. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02138-z>
- Baselga, M. T., Fernández, M. L., Marín, A., Fernández-Capitán, C., Lorenzo, A., Martínez-Alés, G., & Quintana-Díaz, M. (2020). Trombosis y COVID-19: Revisión de alcance. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, *xx*. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.09.002>
- Bikdeli B. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the*

ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function.

- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C. D., Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L. V., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E. P., Gibson, C. M., Lippi, G., Favaloro, E. J., ... Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. (2020). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), 2950-2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C. Der, Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L. V., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E. P., Gibson, C. M., Lippi, G., Favaloro, E. J., ... Lip, G. Y. H. (2020a). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Bikdeli, B., Madhavan, M. V., Jimenez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E., Nigoghossian, C. Der, Ageno, W., Madjid, M., Guo, Y., Tang, L. V., Hu, Y., Giri, J., Cushman, M., Quéré, I., Dimakakos, E. P., Gibson, C. M., Lippi, G., Favaloro, E. J., ... Lip, G. Y. H. (2020b). COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Bilaloglu, S., Aphinyanaphongs, Y., Jones, S., Iturrate, E., Hochman, J., & Berger, J. S. (2020). Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*, 324(8), 799. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372>
- Choudhury, R., Barrett, C. D., Moore, H. B., Moore, E. E., McIntyre, R. C., Moore, P. K., Talmor, D. S., Nydam, T. L., & Yaffe, M. B. (2020). Salvage use of tissue plasminogen activator (tPA) in the setting of acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to COVID-19 in the USA: A Markov decision analysis. *World Journal of Emergency Surgery*, 15(1), 15-20. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00305-4>
- Coccheri, S. (2020). COVID-19: The crucial role of blood coagulation and fibrinolysis. *Internal and Emergency Medicine*, 0123456789, 1-5. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02443-8>
- Cohen, A. T., Harrington, R. A., Goldhaber, S. Z., Hull, R. D., Wiens, B. L., Gold, A., Hernandez, A. F., Gibson, C. M., Bello, F., Ferrari, A. E., Jure, H., Macin, S., Oliva, M., Parody, M., Poy, C., Baker, R., Colquhoun, D., Coughlin, P., Finfer, S., ... Zakai, N. (2016). Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *New England Journal of Medicine*, 375(6), 534-544. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601747>
- Connors, J., States, U., Levy, J., & States, U. (2020). COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation Affiliations: 1) Department of Medicine , Hematology Division , Brigham and Women ' s Hospital , Harvard Correspondence: *J. Blood*, 2(3), 1-21.
- Coppola, A., Lombardi, M., Tassoni, M. I., Carolla, G., Tala, M., Morandini, R., Paoletti, O., & Testa, S. (2020). COVID-19, thromboembolic risk and thromboprophylaxis: Learning lessons from the bedside, awaiting evidence. *HAEMOSTASIS AND THROMBOSIS*, 18-21. <https://doi.org/10.2450/2020.0113-20>
- Danzi, G. B., Loffi, M., Galeazzi, G., & Gherbesi, E. (2020). Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: A random association? *European heart journal*, 41(19), 1858. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa254>
- Davoodi, L., Jafarpour, H., Taghavi, M., & Razavi, A. (2020). COVID-19 Presented With Deep Vein Thrombosis: An Unusual Presenting. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 8. <https://doi.org/10.1177/2324709620931239>

- Flumignan, R. L., Tinôco, J. D. de S., Pascoal, P. I., Areias, L. L., Cossi, M. S., Fernandes, M. I., Costa, I. K., Souza, L., Matar, C. F., Tendal, B., Trevisani, V. F., Atallah, Á. N., & Nakano, L. C. (2020). Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013739>
- Fontana, P., & Robert-ebadi, H. (2020). *Risque thrombotique veineux - induit par le SARS-CoV-2: Prévalence , recommandations et perspectives*. May.
- Gauna, M. E., & Bernava, J. L. (2020). *Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC)*. 19, 1-5.
- Gómez, Dra. N. A., V, Dr. A. A. Bielsa., Miralles., D. J. de H., Vargas., Dr. M. F., & Torreledones., Dr. R. R. Horcajo. P. del CEFyL. E. en A. y C. Vascular. H. U. H. (2020). Manejo de la ETEV en la era COVID. Recomendaciones del Capítulo Español de Flebología y Linfología de la SEACV. *Capítulo Español de Flebología y Linfología*.
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- Gupta, N., Zhao, Y. Y., & Evans, C. E. (2019). The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis Research*, 181(June), 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>
- Guti, B., Laboratorios, T. C., Edici, R. D. E., Documento, D. E. L., Dra, R., Soto, I., Jefe, O., Guti, B., Mart, D., Dra, C., Unidad, A. F. E. A., Dra, T. A., Soto, I., & Jefe, O. (2020). *Recomendaciones para el manejo de los trastornos hemostáticos en Pacientes COVID-19*.
- Han, H., Yang, L., Liu, R., Liu, F., Wu, K. L., Li, J., Liu, X. H., & Zhu, C. L. (2020). Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Hunt, B., & McClintock, A. (2020). *Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19*. February 2019, 1-13.
- Kapoor S. (2020). Thromboembolic Events and Role of Point of Care Ultrasound in Hospitalized Covid-19 Patients Needing Intensive Care Unit Admission. *J Intensive Care Med*.
- Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C. S., Morris, T. A., Sood, N., Stevens, S. M., Vintch, J. R. E., Wells, P., Woller, S. C., & Moores, L. (2016a). Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 149(2), 315-352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C. S., Morris, T. A., Sood, N., Stevens, S. M., Vintch, J. R. E., Wells, P., Woller, S. C., & Moores, L. (2016b). Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 149(2), 315-352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., Meer, N. J. M. Van Der, Arbous, M. S., Gommers, D., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., Paassen, J. Van, Stals, M. A. M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis Research*, xxx, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
- Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., van Paassen, J., Stals, M. A. M., Huisman, M. V., &

- Endeman, H. (2020a). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., van Paassen, J., Stals, M. a. M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020b). Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis Research*, *191*, 148-150. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
- Klok FA et al. (2020). Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. <https://doi.org/doi:10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
- Kollias, A., & Id, O. (s. f.). *Funding* : 0-2. <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>
- Kosior, D. A., Undas, A., Kopeć, G., Hryniewiecki, T., Torbicki, A., Mularek-Kubzdela, T., Windyga, J., & Piotr Pruszczyk. (2020). Guidance for anticoagulation management in venous thromboembolism during the coronavirus disease 2019 pandemic in Poland. *KARDIOLOGIA POLSKA*. <https://doi.org/10.33963/KP.15425>
- Kwaan, H. C. (2020). Coronavirus Disease 2019: The Role of the Fibrinolytic System from Transmission to Organ Injury and Sequelae. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, *1*(212), 841-844. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709996>
- Langer, F., Kluge, S., Klamroth, R., & Oldenburg, J. (2020). *Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Effective Thromboprophylaxis*.
- Lillicrap, D. (2020). Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(4), 786-787. <https://doi.org/10.1111/jth.14781>
- Linnemann, B., Bauersachs, R., Grebe, M., Klamroth, R., & Müller, O. (2020). *Venous thromboembolism in patients with COVID- 19 (SARS- CoV- 2 infection) – a position paper of the German Society of Angiology (DGA)*. *19*, 259-263.
- Liu, C., Ma, Y., Su, Z., Zhao, R., Zhao, X., Nie, H. G., Xu, P., Zhu, L., Zhang, M., Li, X., Zhang, X., Matthay, M. A., & Ji, H. L. (2018). Meta-Analysis of Preclinical Studies of Fibrinolytic Therapy for Acute Lung Injury. *Frontiers in immunology*, *9*(August), 1898. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01898>
- Llitjos, J. F., Leclerc, M., Chochois, C., Monsallier, J. M., Ramakers, M., Auvray, M., & Merouani, K. (2020). High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>
- Llitjos, J., Leclerc, M., Chochois, C., Monsallier, J., Ramakers, M., Auvray, M., & Merouani, K. (2020). High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>
- Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., Kucher, N., Studt, J. D., Sacco, C., Alexia, B., Sandri, M. T., & Barco, S. (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, *191*, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
- Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., Kucher, N., Studt, J.-D., Sacco, C., Alexia, B., Sandri, M. T., Barco, S., & Humanitas COVID-19 Task Force. (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, *191*, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
- Marietta, M., Ageno, W., Artoni, A., De Candia, E., Gresele, P., Marchetti, M., Marcucci, R., & Tripodi, A. (2020). COVID-19 and haemostasis: A position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, *167-169*. <https://doi.org/10.2450/2020.0083-20>
- McBane, R. D., Torres Roldan, V. D., Niven, A. S., Pruthi, R. K., Franco, P. M., Linderbaum, J. A., Casanegra, A. I., Oyen, L. J., Houghton, D. E., Marshall, A. L., Ou, N. N., Siegel, J.

- L., Wysokinski, W. E., Padrnos, L. J., Rivera, C. E., Flo, G. L., Shamoun, F. E., Silvers, S. M., Nayfeh, T., ... Murad, M. H. (2020). Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis and Rapid Guidance From The Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proceedings*. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.030>
- McBane RD II et al. (2020). Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis and Rapid Guidance From The Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proceedings*.
- Medcalf, R. L., Keragala, C. B., & Myles, P. S. (2020). Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(9), 2118-2122. <https://doi.org/10.1111/jth.14960>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Middeldorp S. (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*.
- Middeldorp, S., Coppens, M., Haaps, T. F. van, Foppen, M., Vlaar, A. P., Müller, M. C. A., Bouman, C. C. S., Beenen, L. F. M., Kootte, R. S., Heijmans, J., Smits, L. P., Bonta, P. I., & Es, N. van. (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(8), 1995-2002. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
- Middeldorp, S., Coppens, M., van Haaps, T. F., Foppen, M., Vlaar, A. P., Müller, M. C. A., Bouman, C. C. S., Beenen, L. F. M., Kootte, R. S., Heijmans, J., Smits, L. P., Bonta, P. I., & van Es, N. (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 0-2. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
- Moore, L. K., Tritschler, T., Brosnahan, S., Carrier, M., Collen, J. F., Doerschug, K., Holley, A. B., Jimenez, D., Gal, G. L., Rali, P., & Wells, P. (2020). Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*, 158(3), 1143-1163. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
- Moore, L. K., Tritschler, T., Brosnahan, S., Carrier, M., Collen, J. F., Doerschug, K., Holley, A. B., Jimenez, D., Le Gal, G., Rali, P., & Wells, P. (2020). Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 158(3), 1143-1163. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
- Moore, L. K., Tritschler, T., Brosnahan, S., Carrier, M., Collen, J. F., Doerschug, K., Holley, A. B., Jimenez, D., LeGal, G., Rali, P., & Wells, P. (2020). Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, June. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
- Moore LK. (2020). Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*.
- Nopp, S., Moik, F., Jilma, B., Pabinger, I., & Ay, C. (2020). Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 4(7), 1178-1191. <https://doi.org/10.1002/rth2.12439>
- Obi AT. (2020). Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*.
- Oudkerk, M., Büller, H. R., Kuijpers, D., van Es, N., Oudkerk, S. F., McLoud, T. C., Gommers, D., van Dissel, J., ten Cate, H., & van Beek, E. J. (2020). Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*, 201629. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>
- Poterucha, T. J., Libby, P., & Goldhaber, S. Z. (2017). More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thrombosis and Haemostasis*, 117(3), 437-444. <https://doi.org/10.1160/TH16-08-0620>

- Ren, B., Yan, F., Deng, Z., Zhang, S., Xiao, L., Wu, M., & Cai, L. (2020). Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients With Severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation*, *142*(2), 181-183. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047407>
- Righini, M., Galanaud, J.-P., Gueneguez, H., Brisot, D., Diard, A., Faisse, P., Barrellier, M.-T., Hamel-Desnos, C., Jurus, C., Pichot, O., Martin, M., Mazzolai, L., Choquenot, C., Accassat, S., Robert-Ebadi, H., Carrier, M., Le Gal, G., Mermillod, B., Laroche, J.-P., ... Quere, I. (2016). Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Haematology*, *3*(12), e556-e562. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30131-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30131-4)
- Rojas-Zumarán, V., Walttuoni-Picón, E., Lozada-Díaz, R., Tapia-Quispe, J. L., & Cruz-Gonzales, G. (2020). COVID-19: El enigma de los caminantes asintomáticos. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, *67*(1), 59-60. <https://doi.org/10.35366/93852>
- Roncon, L., Zuin, M., & Zoncin, P. (2020). Fibrinolysis in COVID-19 patients with hemodynamic unstable acute pulmonary embolism: Yes or no? *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *50*(1), 221-222. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02131-6>
- Russo V et al. (2020). Clinical impact of pre-admission antithrombotic therapy in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter observational study. *Pharmacological Research*. [https://doi.org/\[DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104965\]](https://doi.org/[DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104965])
- San Norberto EM et al. (2020). Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en la era COVID-19. Recomendaciones del capítulo español de Flebología y Linfología de la SEACV. *Angiología* 2020;72(4):186-197. *Angiología*.
- Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Sirotti, S., Marotto, D., Ardizzone, S., Rizzardini, G., Antinori, S., & Galli, M. (2020). COVID-19, cytokines and immunosuppression: What can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clinical and experimental rheumatology*, *38*(2), 337-342.
- Siang, C., Syed, K., & Hasan, S. (2020). Pharmacologic therapeutic options for thromboprophylaxis in COVID - 19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, *10*(0123456789), 95-96. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02200-w>
- Sociedad Española de Trombosis y hemostasia. (2020). Recomendaciones De Tromboprofilaxis Y Tratamiento Antitrombótico En Pacientes con COVID-19. *Sociedad Española de trombosis y hemostasia*.
- Spyropoulos, A. C., Levy, J. H., Ageno, W., Connors, J. M., Hunt, B. J., Iba, T., Levi, M., Samama, C. M., Thachil, J., Giannis, D., Douketis, J. D., & Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis, Haemostasis+. (2020). Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 0-2. <https://doi.org/10.1111/jth.14929>
- Spyropoulos, A. C., Lipardi, C., Xu, J., Peluso, C., Spiro, T. E., De Sanctis, Y., Barnathan, E. S., & Raskob, G. E. (2020). Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open*, *04*(01), e59-e65. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1705137>
- Stessel, B., Vanvuchelen, C., Bruckers, L., Geebelen, L., Callebaut, I., Vandenbrande, J., Pellens, B., Tornout, M. V., Ory, J.-P., Halem, K. van, Messiaen, P., Herbots, L., Ramaekers, D., & Dubois, J. (2020). Impact of implementation of an individualised thromboprophylaxis protocol in critically ill ICU patients with COVID-19: A longitudinal controlled before-after study. *Thrombosis Research*, *194*, 209-215. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.038>
- Tal, S., Spectre, G., Kornowski, R., & Perl, L. (2020). Venous Thromboembolism Complicated with COVID-19: What Do We Know So Far? *Acta Haematologica*, 1-8. <https://doi.org/10.1159/000508233>

- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020a). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, March*, 1-6. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020b). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020c). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH, 18(5)*, 1094-1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 18(4)*, 844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Temgoua, M. N., Kuate, L. M., Ngatchou, W., Sibetcheu, A., Toupendi, Z. N., Ossa, A., & Kingue, S. (2020). *Supplement article Letter to the editors Thromboembolic risks in patients with COVID-19: Major concern to consider in our management. 35(Supp 2)*, 80-81. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.35.2.22945>
- Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., & Iba, T. (2020a). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, March*, 1023-1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., & Iba, T. (2020b). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH, 18(5)*, 1023-1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- This, B., Covid-, F., Emerging, V. T. E., Klok, L., Icu, D., & Covid-, I. C. U. (2020). *BTS Guidance on Venous Thromboembolic Disease in patients with COVID-19 Updated 4 May 2020. May*, 1-7.
- Vivas, D., Roldán, V., Esteve-Pastor, M. A., Roldán, I., Tello-Montoliu, A., Ruiz-Nodar, J. M., Cosín-Sales, J., María Gámez, J., Consuegra, L., Luis Ferreiro, J., Marín, F., Arrarte, V., Anguita, M., Cequier, Á., & Pérez-Villacastín, J. (2020). Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Revista Española de Cardiología*. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>
- Wan, S., Xiang, Y., Fang, W., Zheng, Y., Li, B., Hu, Y., Lang, C., Huang, D., Sun, Q., Xiong, Y., Huang, X., Lv, J., Luo, Y., Shen, L., Yang, H., Huang, G., & Yang, R. (2020). Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *Journal of Medical Virology, 92(7)*, 797-806. <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>
- Wang, R., Pan, M., Zhang, X., Han, M., Fan, X., Zhao, F., Miao, M., Xu, J., Guan, M., Deng, X., Chen, X., & Shen, L. (2020). Epidemiological and clinical features of 125 Hospitalized Patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China. *International Journal of Infectious Diseases, 95*, 421-428. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.070>
- Wang, T., Chen, R., Liu, C., Liang, W., Guan, W., Tang, R., Tang, C., Zhang, N., Zhong, N., & Li, S. (2020a). Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *The Lancet Haematology, 7(5)*, e362-e363. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30109-5)
- Wang, T., Chen, R., Liu, C., Liang, W., Guan, W., Tang, R., Tang, C., Zhang, N., Zhong, N., & Li, S. (2020b). Comment Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *The Lancet Haematology, 2019(20)*, 2019-2020. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30109-5)
- Whyte, C. S., Morrow, G. B., Mitchell, J. L., Chowdary, P., & Mutch, N. J. (2020). Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of

- thrombolytic drugs to treat COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(7), 1548-1555. <https://doi.org/10.1111/jth.14872>
- Wright, F. L., Vogler, T. O., Moore, E. E., Moore, H. B., Wohlaer, M. V., Urban, S., Nydam, T. L., Moore, P. K., & McIntyre, R. C. (2020). Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Surgeons*, 231(2), 193-203.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>
- Xie, Y., Wang, X., Yang, P., & Zhang, S. (2020). COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), e200067. <https://doi.org/10.1148/rct.2020200067>
- Yin, S., Huang, M., Li, D., & Tang, N. (2020). Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 3-6. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>
- Zhai, Z et al. (2020). Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710019>
- Zhai, Z., Li, C., Chen, Y., Gerotziakas, G., Zhang, Z., Wan, J., Liu, P., Elalamy, I., & Wang, C. (2020). Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thrombosis and haemostasis*. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710019>
- Zhang L. (2020). Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*.
- Zhang Li, Feng Xiaokai, Zhang Danqing, Jiang Chunguo, Mei Heng, Wang Jing, Zhang Cuihong, Li Hong, Xia Xiaoling, Kong Shuangshuang, Liao Jia, Jia Huijun, Pang Xueqin, Song Yue, Tian Ying, Wang Bin, Wu Chun, Yuan Hongliang, Zhang Yongxing, ... Xie Mingxing. (2020). Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *Circulation*, 142(2), 114-128. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>



AGREE
REPORTING CHECKLIST

AGREE Reporting Checklist 2016

This checklist is intended to guide the reporting of clinical practice guidelines.

CHECKLIST ITEM AND DESCRIPTION	REPORTING CRITERIA	Page #
DOMAIN 1: SCOPE AND PURPOSE		
1. OBJECTIVES <i>Report the overall objective(s) of the guideline. The expected health benefits from the guideline are to be specific to the clinical problem or health topic.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Health intent(s) (i.e., prevention, screening, diagnosis, treatment, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Expected benefit(s) or outcome(s) <input checked="" type="checkbox"/> Target(s) (e.g., patient population, society)	pag 5 pag 6
2. QUESTIONS <i>Report the health question(s) covered by the guideline, particularly for the key recommendations.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Target population <input checked="" type="checkbox"/> Intervention(s) or exposure(s) <input checked="" type="checkbox"/> Comparisons (if appropriate) <input checked="" type="checkbox"/> Outcome(s) <input checked="" type="checkbox"/> Health care setting or context	pag 5 pag 6
3. POPULATION <i>Describe the population (i.e., patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Target population, sex and age <input checked="" type="checkbox"/> Clinical condition (if relevant) <input checked="" type="checkbox"/> Severity/stage of disease (if relevant) <input checked="" type="checkbox"/> Comorbidities (if relevant) <input checked="" type="checkbox"/> Excluded populations (if relevant)	pag 6
DOMAIN 2: STAKEHOLDER INVOLVEMENT		
4. GROUP MEMBERSHIP <i>Report all individuals who were involved in the development process. This may include members of the steering group, the research team involved in selecting and reviewing/rating the evidence and individuals involved in formulating the final recommendations.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Name of participant <input checked="" type="checkbox"/> Discipline/content expertise (e.g., neurosurgeon, methodologist) <input checked="" type="checkbox"/> Institution (e.g., St. Peter's hospital) <input checked="" type="checkbox"/> Geographical location (e.g., Seattle, WA) <input checked="" type="checkbox"/> A description of the member's role in the guideline development group	pag 14-15 -16
5. TARGET POPULATION PREFERENCES AND VIEWS <i>Report how the views and preferences of the target population were sought/considered and what the resulting outcomes were.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> Statement of type of strategy used to capture patients'/publics' views and preferences (e.g., participation in the guideline development group, literature review of values and preferences) <input checked="" type="checkbox"/> Methods by which preferences and views were sought (e.g., evidence from literature, surveys, focus groups) <input checked="" type="checkbox"/> Outcomes/information gathered on patient/public information <input checked="" type="checkbox"/> How the information gathered was used to inform the guideline development process and/or formation of the recommendations	pag 33 pag 34
6. TARGET USERS <i>Report the target (or intended) users of the guideline.</i>	<input checked="" type="checkbox"/> The intended guideline audience (e.g. specialists, family physicians, patients, clinical or institutional leaders/administrators) <input checked="" type="checkbox"/> How the guideline may be used by its target audience (e.g., to inform clinical decisions, to inform policy, to inform standards of care)	pag 5

DOMAIN 3: RIGOUR OF DEVELOPMENT		
<p>7. SEARCH METHODS <i>Report details of the strategy used to search for evidence.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Named electronic database(s) or evidence source(s) where the search was performed (e.g., MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL) <input checked="" type="checkbox"/> Time periods searched (e.g., January 1, 2004 to March 31, 2008) <input checked="" type="checkbox"/> Search terms used (e.g., text words, indexing terms, subheadings) <input checked="" type="checkbox"/> Full search strategy included (e.g., possibly located in appendix) 	<p>pag 12 pag 33-34 -35</p>
<p>8. EVIDENCE SELECTION CRITERIA <i>Report the criteria used to select (i.e., include and exclude) the evidence. Provide rationale, where appropriate.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Target population (patient, public, etc.) characteristics <input checked="" type="checkbox"/> Study design <input checked="" type="checkbox"/> Comparisons (if relevant) <input checked="" type="checkbox"/> Outcomes <input checked="" type="checkbox"/> Language (if relevant) <input checked="" type="checkbox"/> Context (if relevant) 	<p>pag 5 pag 6 pag 33 pag 34</p>
<p>9. STRENGTHS & LIMITATIONS OF THE EVIDENCE <i>Describe the strengths and limitations of the evidence. Consider from the perspective of the individual studies and the body of evidence aggregated across all the studies. Tools exist that can facilitate the reporting of this concept.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Study design(s) included in body of evidence <input checked="" type="checkbox"/> Study methodology limitations (sampling, blinding, allocation concealment, analytical methods) <input checked="" type="checkbox"/> Appropriateness/relevance of primary and secondary outcomes considered <input type="checkbox"/> Consistency of results across studies <input type="checkbox"/> Direction of results across studies <input type="checkbox"/> Magnitude of benefit versus magnitude of harm <input checked="" type="checkbox"/> Applicability to practice context 	<p>pag 13</p>
<p>10. FORMULATION OF RECOMMENDATIONS <i>Describe the methods used to formulate the recommendations and how final decisions were reached. Specify any areas of disagreement and the methods used to resolve them.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Recommendation development process (e.g., steps used in modified Delphi technique, voting procedures that were considered) <input checked="" type="checkbox"/> Outcomes of the recommendation development process (e.g., extent to which consensus was reached using modified Delphi technique, outcome of voting procedures) <input checked="" type="checkbox"/> How the process influenced the recommendations (e.g., results of Delphi technique influence final recommendation, alignment with recommendations and the final vote) 	<p>pag 48 pag 52 - 69</p>
<p>11. CONSIDERATION OF BENEFITS AND HARMS <i>Report the health benefits, side effects, and risks that were considered when formulating the recommendations.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Supporting data and report of benefits <input type="checkbox"/> Supporting data and report of harms/side effects/risks <input type="checkbox"/> Reporting of the balance/trade-off between benefits and harms/side effects/risks <input checked="" type="checkbox"/> Recommendations reflect considerations of both benefits and harms/side effects/risks 	<p>pag 52 - 69</p>
<p>12. LINK BETWEEN RECOMMENDATIONS AND EVIDENCE <i>Describe the explicit link between the recommendations and the evidence on which they are based.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> How the guideline development group linked and used the evidence to inform recommendations <input checked="" type="checkbox"/> Link between each recommendation and key evidence (text description and/or reference list) <input checked="" type="checkbox"/> Link between recommendations and evidence summaries and/or evidence tables in the results section of the guideline 	<p>pag 52 - 69</p>

<p>13. EXTERNAL REVIEW <i>Report the methodology used to conduct the external review.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Purpose and intent of the external review (e.g., to improve quality, gather feedback on draft recommendations, assess applicability and feasibility, disseminate evidence) <input type="checkbox"/> Methods taken to undertake the external review (e.g., rating scale, open-ended questions) <input type="checkbox"/> Description of the external reviewers (e.g., number, type of reviewers, affiliations) <input type="checkbox"/> Outcomes/information gathered from the external review (e.g., summary of key findings) <input type="checkbox"/> How the information gathered was used to inform the guideline development process and/or formation of the recommendations (e.g., guideline panel considered results of review in forming final recommendations) 	
<p>14. UPDATING PROCEDURE <i>Describe the procedure for updating the guideline.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> A statement that the guideline will be updated <input type="checkbox"/> Explicit time interval or explicit criteria to guide decisions about when an update will occur <input type="checkbox"/> Methodology for the updating procedure 	
<p>DOMAIN 4: CLARITY OF PRESENTATION</p>		
<p>15. SPECIFIC AND UNAMBIGUOUS RECOMMENDATIONS <i>Describe which options are appropriate in which situations and in which population groups, as informed by the body of evidence.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> A statement of the recommended action <input checked="" type="checkbox"/> Intent or purpose of the recommended action (e.g., to improve quality of life, to decrease side effects) <input checked="" type="checkbox"/> Relevant population (e.g., patients, public) <input type="checkbox"/> Caveats or qualifying statements, if relevant (e.g., patients or conditions for whom the recommendations would not apply) <input type="checkbox"/> If there is uncertainty about the best care option(s), the uncertainty should be stated in the guideline 	<p>pag 52-69</p>
<p>16. MANAGEMENT OPTIONS <i>Describe the different options for managing the condition or health issue.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Description of management options <input checked="" type="checkbox"/> Population or clinical situation most appropriate to each option 	<p>pag 26</p>
<p>17. IDENTIFIABLE KEY RECOMMENDATIONS <i>Present the key recommendations so that they are easy to identify.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Recommendations in a summarized box, typed in bold, underlined, or presented as flow charts or algorithms <input checked="" type="checkbox"/> Specific recommendations grouped together in one section 	<p>pag 49-51</p>
<p>DOMAIN 5: APPLICABILITY</p>		
<p>18. FACILITATORS AND BARRIERS TO APPLICATION <i>Describe the facilitators and barriers to the guideline's application.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Types of facilitators and barriers that were considered <input checked="" type="checkbox"/> Methods by which information regarding the facilitators and barriers to implementing recommendations were sought (e.g., feedback from key stakeholders, pilot testing of guidelines before widespread implementation) <input type="checkbox"/> Information/description of the types of facilitators and barriers that emerged from the inquiry (e.g., practitioners have the skills to deliver the recommended care, sufficient equipment is not available to ensure all eligible members of the 	<p>pag 52</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> population receive mammography) <input checked="" type="checkbox"/> How the information influenced the guideline development process and/or formation of the recommendations 	pag 52
<p>19. IMPLEMENTATION ADVICE/TOOLS <i>Provide advice and/or tools on how the recommendations can be applied in practice.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Additional materials to support the implementation of the guideline in practice. For example: <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Guideline summary documents <input checked="" type="checkbox"/> Links to check lists, algorithms <input type="checkbox"/> Links to how-to manuals <input type="checkbox"/> Solutions linked to barrier analysis (see Item 18) <input type="checkbox"/> Tools to capitalize on guideline facilitators (see Item 18) <input checked="" type="checkbox"/> Outcome of pilot test and lessons learned 	pag 45 pag 89
<p>20. RESOURCE IMPLICATIONS <i>Describe any potential resource implications of applying the recommendations.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Types of cost information that were considered (e.g., economic evaluations, drug acquisition costs) <input checked="" type="checkbox"/> Methods by which the cost information was sought (e.g., a health economist was part of the guideline development panel, use of health technology assessments for specific drugs, etc.) <input checked="" type="checkbox"/> Information/description of the cost information that emerged from the inquiry (e.g., specific drug acquisition costs per treatment course) <input checked="" type="checkbox"/> How the information gathered was used to inform the guideline development process and/or formation of the recommendations 	pag 5-7
<p>21. MONITORING/ AUDITING CRITERIA <i>Provide monitoring and/or auditing criteria to measure the application of guideline recommendations.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Criteria to assess guideline implementation or adherence to recommendations <input type="checkbox"/> Criteria for assessing impact of implementing the recommendations <input type="checkbox"/> Advice on the frequency and interval of measurement <input type="checkbox"/> Operational definitions of how the criteria should be measured 	pag 71
DOMAIN 6: EDITORIAL INDEPENDENCE		
<p>22. FUNDING BODY <i>Report the funding body's influence on the content of the guideline.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> The name of the funding body or source of funding (or explicit statement of no funding) <input type="checkbox"/> A statement that the funding body did not influence the content of the guideline 	
<p>23. COMPETING INTERESTS <i>Provide an explicit statement that all group members have declared whether they have any competing interests.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Types of competing interests considered <input checked="" type="checkbox"/> Methods by which potential competing interests were sought <input checked="" type="checkbox"/> A description of the competing interests <input checked="" type="checkbox"/> How the competing interests influenced the guideline process and development of recommendations 	pag 5-6

From:
Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, on behalf of the AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ* 2016;352:i1152. doi: 10.1136/bmj.i1152.

For more information about the AGREE Reporting Checklist, please visit the AGREE Enterprise website at www.agreetrust.org.

ANEXO PRISMA 2009 CHECK LIST.



Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Pag 1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	Pag 10
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	Pag 8
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	Anexo
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	Pag 5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	Pag 10
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Pag 33-34
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	Pag 18
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	Pag 38
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	Pag 18
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	-----
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	Pag 38
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	Pag 38
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #

Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	-----
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-----
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	Pag 37
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Pag 38
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	-----
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Pag 38
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	Pag 38-42
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	----
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression).	----
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	Pag 48-69
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	-----
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	Pag 48-69
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	Pag 14

Modificado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES COVID**

19

NOMBRE DEL REVISOR/A INTERNO/A:

Aspectos a tener en cuenta en la revisión interna de la guía:

A. Aplicabilidad y relevancia

Explorar si el tema abordado por la guía aporta información útil y relevante para el contexto asistencial, y si se incluye la relevancia social del tema.

B. Contenido y estructura de la guía

Valorar las recomendaciones propuestas en la guía, si se observan derivadas y vinculadas a evidencia científica, y son claras. Observar, además, si la guía está estructurada en un orden adecuado y lógico, y si los materiales gráficos, algoritmo, tablas y anexos son útiles. Considerar también la información a los padres/tutores/familiares (si es adecuada, útil, suficiente).

C. Aspectos formales

Se puede valorar si el lenguaje empleado de la información al profesional y a los padres/tutores/familiares es correcto y claro.

Revisión interna (ponga una X en la respuesta escogida):

1. ¿Los objetivos globales de la guía están descritos específicamente?

Totalmente Bastante Poco Nada

2. ¿Está descrita de forma clara la definición del problema de salud?

Totalmente Bastante Poco Nada

3. ¿Están descritos de forma clara los criterios de manejo clínico en cada situación?

Totalmente Bastante Poco Nada

4. ¿Las recomendaciones son específicas y sin ambigüedades?

Totalmente Bastante Poco Nada

5. ¿Hay una conexión explícita entre las principales recomendaciones y la evidencia científico que las apoya?

Totalmente Bastante Poco Nada

6. Por favor, evalúe (1-10) la aplicabilidad de esta guía de práctica clínica en su realidad asistencial:

Comentarios adicionales

Haga los comentarios específicos, observaciones y sugerencias que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica en los capítulos que le relacionamos. Si no está de acuerdo con alguna de las recomendaciones, por favor, aporte los estudios que podrían modificarla con sus correspondientes referencias bibliográficas (por favor, haga constar el apellido del primer autor, título del estudio, nombre de la revista, volumen, número de la primera página y fecha de publicación).

COMENTARIOS GENERALES SOBRE LA GUÍA:

COMENTARIOS POR CAPÍTULOS:

1. Introducción

2. Alcance y objetivos

3. Metodología

4. Evaluación y síntesis de la evidencia

5. Formulación de las recomendaciones

TABLAS

Tabla No. 1: Clasificación clínica de COVID 19

LEVE	MODERADOS	GRAVES	CRITICO
Cefalea	Fiebre	Frecuencia respiratoria > 30	Manejo en UCI
Trastorno del olfato y gusto	Síntomas respiratorios	Saturación O ₂ , <93%	Necesidad de ventilación mecánica
Tos ocasional	Rx con signos de neumonía	Pao ₂ / FIO ₂ menos 300	Shock, Daño multiorgánico

FUENTE: Hongliu, C., Yu, ve cHEN, Zuobing, C., Qiang, F., Weili, H., Jianping, H. S. L., Tong, L., Xiaoyang, L., Tingting, Q., Yihong, S., SHENGJifang, & Huafen, W. (2020). Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Compiled According to Clinical Experience. Fisrt Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicina.

Tabla No. 2: Score Wells para probabilidad clínica de TVP

CONDICION	PUNTOS
Cáncer activo	1
Edema de pantorrilla	1
Aumento del diámetro de la extremidad	1
Edema	1
Red venosa superficial	1
Dolor en trayecto del sistema venoso profundo	1
Antecedente de parálisis o reciente inmovilización	1
Inmovilizado en cama más de 3 días	1
Sintomatología de otra posible etiología	-2
INTERPRETACIÓN	
PUNTAJE ≥2 ALTA PROBABILIDAD	
PUNTAJE < 1-2 BAJA PROBABILIDAD	

FUENTE: Wells, PS et al: Lancet 1997; 350 (9094): 1795-8Oudega R, et al.: Ann Intern Med 2005; 143(2): 100-7, Tagelagi, MC, Chey CR.: NZMJ 2007; 120(1261): 120, Gooacre, S, et al.: Ann Intern Med 2005; 143:129-39

Tabla No. 3: Score Wells para probabilidad clínica de EP

CONDICION	PUNTAJE
Signos o síntomas de Trombosis Venosa Profunda	3
Otros diagnósticos son menos probables que TEP:	3
Frecuencia Cardíaca mayor o igual que	1.5
Inmovilización > 3 días o Cirugía en las últimas 4 semanas	1.5
Diagnóstico previo objetivo de TEP o TVP	1.5
Hemoptisis	1

Enf. Neoplásica en tratamiento en los últimos 6 meses, o cuidados paliativos	1
INTERPRETACIÓN PUNTAJE < 2 BAJA PROBABILIDAD PUNTAJE 2-6 MEDIANA PROBABILIDAD PUNTAJE MAYOR A 6 ALTA PROBALIDAD	

FUENTE: Wells PS, et al.: Ann Intern Med 2001; 135(2):98-107 Wolf SJ, et al: Ann Emerg Med 2004; 44(5):503-10, Iles S, et al.: QSM Monthly Journal of the Association of Physicians 2003; 96:211-15

Tabla No. 4: Score PADUA para probabilidad clínica de ETEV en pacientes hospitalizados

CONDICION	PUNTAJE
Cáncer activo	3
Trombo embolismo venoso	3
Movilidad disminuida por más de 3 días	3
Condición trombofílica conocida	3
Trauma o cirugía reciente	2
Edad más de 70	1
Falla respiratoria o cardíaca	1
Infarto agudo de miocardio o accidente cerebro vascular	1
Infección aguda y/o enfermedad reumatológica	1
Obesidad (IMC mayor de 30)	1
Tratamiento hormonal	1
Interpretación Bajo riesgo: < 4 Alto riesgo: ≥ 4	

FUENTE: Barbar S, Noventa F, Rossetto V., A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-7.

Tabla No. 5: Score IMPROVE VTE para probabilidad clínica de ETEV

CONDICION
Enfermedad tromboembólica previa
Trombofilia
Parálisis de los miembros inferiores
Cáncer actual
Inmovilización mayor de 7 días
Edad mayor de 60 años

NOTA: El resultado es expresado en porcentaje según el número de ítems seleccionados

FUENTE: Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, IMPROVE Investigators. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the international Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. Chest, 2007 Sep;132(3):936-45.

Tabla No. 6: Score IMPROVE para riesgo de sangrado de ETEV

Score IMPROVE para riesgo de SANGRADO.	
VARIABLE	PUNTOS
Falla renal: Filtrado glomerular: 30-59	1
Falla renal: Filtrado glomerular \leq 30 ml/min	2,5
Sexo masculino	1
Edad mayor a 85 años	3,5
Edad entre 40-84 años	1
Cáncer activo	2
Enfermedad reumática	2
Catéter venoso central	2,5
Cuidados intensivos	2,5
Falla hepática (INR>1,5)	2,5
Plaquetas < 50 000/mm ³	4
Episodio de sangrado tres meses antes de la admisión	4
Úlcera gastroduodenal activa	4,5
INTERPRETACIÓN:	
Bajo riesgo: < 7	
Alto riesgo: \geq 7	

Fuente: Hostler DC, Marx ES, Moores LK, Petteys SK, Hostler JM, Mitchell JD, et al. Validation of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism Bleeding Risk Score. Chest. 2016;149(2):372-9.

Tabla No. 7: Contraindicaciones para anticoagulación

Absolutas	Relativas
Diátesis hemorrágica grave	Retinopatía hemorrágica
Procesos hemorrágicos activos: úlcera gastroduodenal sangrante, neoplasia ulcerada	Úlcus gastroduodenal activo
Hipertensión arterial grave no controlada	Mala absorción intestinal
Hemorragia intracraneal reciente	Alcoholismo activo

Aneurisma intracerebral	Imposibilidad de seguir el tratamiento correctamente
Gestación: primer y tercer trimestre	Epilepsia
	Derrame pericárdico

Fuente: Carrasco M. Anticoagulant treatment: initiation, adjustment and use precautions, Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Tabla No. 8: Dosis estándar de trombopprofilaxis ajustada a función renal

Fármaco	FUNCIÓN RENAL (Aclaramiento de creatinina)		
	> 30 ml/min	30 ml/min – 15 ml/min	CrCl < 15 ml / min:
ENOXAPARINA	40 mg SC QD	20 mg SC QD	CONTRAINDICACIÓN
HEPARINA NO FRACCIONADA (SÓDICA)	5000 UI SC dos veces al día	--	--
ACOD	rivaroxabán 10 mg VO QD; apixaban 2.5mg VO BID	--	--

BID: dos veces al día QD: una vez al día SC: subcutáneo VO: vía oral

FUENTE: Andrade, F., Paula, E. V. De, Oliveira, F. De, Melzer, M., Hamilton, D., Campêlo, C., Teixeira, T., Chiara, M., Vieira, A., Macedo, S., Thereza, A., Ramacciotti, E., Clara, A., Nascimento, K., & Annichino-bizzacchi, J. (2020). Hematology , Transfusion and Cell Therapy Review article Guidance on diagnosis , prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19 : a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasi. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, x x, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.001>

Jespers, V. (2020). THROMBOPROPHYLAXIS AND TREATMENT. COVID-19 – KCE CONTRIBUTIONS. 1–63.

Tabla No. 9: Dosis estándar de trombopprofilaxis de Enoxaparina ajustada a peso

Peso	Dosis
IMC < 18 kg/m ²	20 mg SC QD
IMC ≤ 30 – 40 kg / m ²	40 mg SC QD
IMC > 40 kg / m ² :	80 mg SC QD
IMC > 50 kg / m ²	60 mg SC BID

BID: dos veces al día QD: una vez al día SC: subcutáneo VO: vía oral

FUENTE: Andrade, F., Paula, E. V. De, Oliveira, F. De, Melzer, M., Hamilton, D., Campêlo, C., Teixeira, T., Chiara, M., Vieira, A., Macedo, S., Thereza, A., Ramacciotti, E., Clara, A., Nascimento, K., & Annichino-bizzacchi, J. (2020). Hematology , Transfusion and Cell Therapy Review article Guidance on diagnosis , prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19 : a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasi. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, x x, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.001>

Jespers, V. (2020). THROMBOPROPHYLAXIS AND TREATMENT. COVID-19 – KCE CONTRIBUTIONS. 1–63.

Tabla No. 10: Dosis estándar de trombopprofilaxis de Heparina no fraccionada ajustada a peso

Peso	Dosis
IMC > 30 kg / m ²	5000–7500 UI SC cada 8 h

BID: dos veces al día QD: una vez al día SC: subcutáneo VO: vía oral

Tabla No. 11: Dosis estándar de trombopprofilaxis de Fondoparinux ajustado a función renal

DOSIS PROFILÁCTICAS	FUNCIÓN RENAL (Aclaramiento de creatinina)		
	> 50 ml/min	< 50 ml/min	CrCl <20 ml / min:
FONDAPARINUX	2.5 mg / 24h s.c.	1.5 mg / 24h s.c.	contraindicación; considere HNF

BID: dos veces al día QD: una vez al día SC: subcutáneo VO: vía oral

FUENTE: Andrade, F., Paula, E. V. De, Oliveira, F. De, Melzer, M., Hamilton, D., Campêlo, C., Teixeira, T., Chiara, M., Vieira, A., Macedo, S., Thereza, A., Ramacciotti, E., Clara, A., Nascimento, K., & Annichino-bizzacchi, J. (2020). Hematology , Transfusion and Cell Therapy Review article Guidance on diagnosis , prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19 : a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasi. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, x x, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.001>
Jespers, V. (2020). THROMBOPROPHYLAXIS AND TREATMENT. COVID-19 – KCE CONTRIBUTIONS. 1-63.

Tabla No. 12: Dosis intermedia de tromboprofilaxis ajustada a función renal

Fármaco	FUNCIÓN RENAL (Aclaramiento de creatinina)		
	> 30 ml/min	30 ml/min – 15 ml/min	CrCl < 15 ml / min:
ENOXAPARINA	1 mg/kg SC QD	0,5 mg SC QD	CONTRAINDICACIÓN
HEPARINA NO FRACCIONADA (SÓDICA)	7500 UI SC BID		

BID: dos veces al día QD: una vez al día SC: subcutáneo VO: vía oral

FUENTE: Andrade, F., Paula, E. V. De, Oliveira, F. De, Melzer, M., Hamilton, D., Campêlo, C., Teixeira, T., Chiara, M., Vieira, A., Macedo, S., Thereza, A., Ramacciotti, E., Clara, A., Nascimento, K., & Annichino-bizzacchi, J. (2020). Hematology , Transfusion and Cell Therapy Review article Guidance on diagnosis , prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19 : a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasi. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, x x, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.001>
Jespers, V. (2020). THROMBOPROPHYLAXIS AND TREATMENT. COVID-19 – KCE CONTRIBUTIONS. 1-63.

Tabla No. 13: Dosis intermedia de tromboprofilaxis de Fondoparinux ajustado a función renal

DOSIS PROFILÁCTICAS	FUNCIÓN RENAL (Aclaramiento de creatinina)		
	> 50 ml/min	< 50 ml/min	CrCl <20 ml / min:
FONDAPARINUX	5 mg / 24h SC	2.5 mg / 24h s.c.	contraindicación; considere HNF

BID: dos veces al día QD: una vez al día SC: subcutáneo VO: vía oral

FUENTE: Andrade, F., Paula, E. V. De, Oliveira, F. De, Melzer, M., Hamilton, D., Campêlo, C., Teixeira, T., Chiara, M., Vieira, A., Macedo, S., Thereza, A., Ramacciotti, E., Clara, A., Nascimento, K., & Annichino-bizzacchi, J. (2020). Hematology , Transfusion and Cell Therapy Review article Guidance on diagnosis , prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19 : a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasi. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, x x, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.001>
Jespers, V. (2020). THROMBOPROPHYLAXIS AND TREATMENT. COVID-19 – KCE CONTRIBUTIONS. 1-63.

Tabla No. 14: Dosis de anticoagulación de HBPM en tratamiento hospitalarios según función renal

Dosis según función renal	CICr > 30mL/min	CICr < 30mL/min
Enoxaparina	1mg/kg/12h s.c.	1mg/kg/24h s.c.
Bemiparina	115 UI/kg/24h s.c.	85 UI/kg/24h s.c.
Dalteparina	200 UI/kg/24h s.c	No recomendado

Nadroparina	171 UI/kg/24h s.c. Reducción 25-30% si aclaramiento 50- 30mL/min	No recomendado
Tinzaparina	175 UI/kg/24h s.c.	No recomendado

FUENTE: Hunt B, McClintock A. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 2020;(February 2019):1-13.

Tabla No. 15: Dosis de anticoagulación de Fondaparinux.

		Aclaramiento creatinina		
		menor a 20mL/min	50 y 20 mL/min.	mayor a 50mL/min.
Peso	Menor 50 kg	Contraindicado	5mg/24h s.c.	5mg/24h s.c.
	50 – 100 mkg	Contraindicado	5mg/24h s.c.	7,5mg/24h s.c.
	Mayor 100 kg	Contraindicado	5mg/24h s.c.	10mg/24h s.c.

FUENTE: Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020;(March):1-6.

Tabla No. 16: Contraindicaciones para fibrinólisis

ABSOLUTAS	RELATIVAS
Neoplasia intracraneal	Enfermedad cerebro vascular
Trauma o cirugía reciente	Trauma del sistema nervioso central
Sangrado activo	Sangrado importante en los últimos 2 meses
Diátesis hemorrágica conocida	Hipertensión mal controlada (200/110)
	Cirugía mayor en menos de 10 días
	Trauma reciente
	Endocarditis pericarditis
	Embarazo
	Retinopatía hemorrágica
	Aneurisma

FUENTE: Tomás Pulido,1 Luis Felipe Reyes-Fuentes,1 Miguel Beltrán-Gómez,2 Armando Rodríguez. Tratamiento de tromboembolia pulmonar aguda