

A dark blue vertical bar on the left side of the page. A blue arrow-shaped graphic points to the right, containing the text 'NOVIEMBRE 2020'.

NOVIEMBRE 2020

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE FIBRONOLISIS EN ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES COVID 19

QUITO, ECUADOR

A series of thin, curved lines in shades of blue and grey, resembling stylized grass or reeds, located in the bottom left corner.

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL
ECUADOR
POSTGRADO DE CIRUGIA VASCULAR Y ENDOVASCULAR

DESCRIPCIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

1. **ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA:**

EQUIPO ELABORADOR

- DR DANIEL ALEJANDRO ARROYO ZUMARRAGA: Médico Postgradista de Cirugía Vascul ar y Endovascular del 4 año de la PUCE

EQUIPO DE REVISIÓN Y VALIDACIÓN

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

Cirujano Vascul ar y Endovascular. Hospital de las Fuerzas Armadas No. 1 de la ciudad de Quito. Docente del postgrado de cirugía vascul ar 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 Vascul ar. Coordinador del Posgrado de Cirugía Vascul ar y Endovascular de la PUCE. Jefe de Servicio de la Unidad de Cirugía Vascul ar 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	7
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	12
MARCO TEORICO	14
Fibrinólisis en pacientes COVID-19	14
METODOLOGÍA	15
FASES DEL DESARROLLO DE LA GPC.	16
PRIMERA FASE	16
SEGUNDA FASE	17
TERCERA FASE	18
CUARTA FASE	18
QUINTA FASE	19
Graduación de la evidencia y grados de recomendación	20

SEXTA FASE	20
SÉPTIMA FASE.....	21
Metodología utilizada para la revisión de la GPC	21
ETAPA DE DIFUSIÓN	22
<i>DESARROLLO</i>	<i>23</i>
1 Pregunta PICO 1	23
7.1 Búsqueda de información	23
1.2 Diagrama Prisma.....	24
1.3 Tabla de características de los estudios.....	25
1.4 Formulación de recomendaciones	26
Tabla recomendación # 1.....	26
2. PREGUNTA PICO 2	28
2.1 Búsqueda de información	28
2.2 Diagrama Prisma.....	29
2.3 Tabla de características de los estudios.....	30
2.4 Formulación de recomendaciones	32
Tabla recomendación # 2.....	32
<i>RESUMEN DE RECOMENDACIONES</i>	<i>34</i>
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS.....	45
AGREE Reporting Checklist 2016.....	45
ANEXO PRISMA 2009 CHECK LIST.....	49
FORMULARIO PARA LA REVISIÓN INTERNA DIRIGIDO A LOS PROFESIONALES SANITARIOS.....	52
<i>TABLAS.....</i>	<i>54</i>

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:** presión arterial de oxígeno.
- **(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	1 médicos Postgradista de Cirugía Vascolar y Endovascular 2 médicos Especialistas en Angiología y Cirugía Vascolar 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

Fuente: Arroyo, Daniel (2021). Guía de práctica clínica de fibrinólisis en enfermedad tromboembólica venosa en pacientes COVID 19

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 fibrinolítico de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes COVID 19.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer las indicaciones para el uso fibrinolisis en pacientes COVID-19 con ETEV y que se encuentren hemodinámicamente inestables.
- Determinar las contraindicaciones para el uso de fibrinolisis en pacientes COVID-19 con ETEV que se encuentren hemodinámicamente inestables.
- Identificar el tratamiento para pacientes COVID-19 y que presenten contraindicaciones para fibrinolisis.

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 trombo profilaxis 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 estas fuentes de propagación del virus, y si tomamos como referencia a lo ocurrido en el crucero Diamond Princess en Japón, el 50% de las pruebas realizadas que fueron positivas eran de pacientes 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 ver **Tabla No 1**. 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). La determinación del riesgo para desarrollar en TVP se puede conocer usando la escala de WELLS. **Tabla No 2**

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 (ETE) 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 tromboprofilaxis es mandatorio ya que el riesgo de mortalidad disminuye hasta en un 20%. (Connors et al., 2020)

MARCO TEORICO

Fibrinólisis en pacientes COVID-19

Es importante mencionar que la aparición de la pandemia de SARS-Cov-2 ha traído consigo muchos decesos a nivel mundial, el principal motivo de las complicaciones se debe a las alteraciones en el sistema de coagulación.

Se demostró que los pacientes con COVID severa presentan elevados niveles de Dímero D y productos de degradación de la fibrina, ocasionando un estado de hipercoagulabilidad importante y un mayor riesgo de mortalidad (Tang et al., 2020). Posteriormente este estado protrombótico se comprobó con la tromboelastografía y tromboelastometría rotacional, que demostraron la aparición de CID (Panigada et al., 2020).

Inclusive se han descrito otros factores agravantes en la formación de coágulos como el aumento tanto en el factor inhibitorio de fibrinólisis 1 (PAI-1) así como en el inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina (TAFI-1) (Nougier et al., 2020).

Además de la hipercoagulabilidad, la presentación de sepsis genera: una respuesta inflamatoria crítica, daño celular y mayor formación de coágulos en el lecho microvascular pulmonar ocasionando SARS, tromboembolismo pulmonar y la muerte en pacientes ingresados a UCI (Wichmann et al., 2020). El riesgo de desarrollar TEP se puede determinar con la escala de WELLS para TEP ver **Tabla No 3**.

En una serie de casos reportada por Meyer et al, se propuso que la terapia fibrinolítica sistémica podría ser usada como terapia de rescate en pacientes hemodinámicamente inestables que reciben anticoagulación, así como que presenten deterioro clínico súbito en ausencia de contraindicaciones para fibrinólisis (Anexo Tabla 16), mostrando un 90% de supervivencia en los pacientes que recibieron este tratamiento (Meyer et al., 2002).

Otro estudio de 7 pacientes que presentaron TEP como complicación de la COVID-19 que recibieron fibrinólisis sistémica se observó mejoría en los siguientes parámetros: Mejora en la presión parcial de oxígeno alveolar (PaO₂), mejoría en la fracción presión parcial de oxígeno alveolar / fracción de oxígeno inspirado (PaO₂/FiO₂) y mejoría en la disfunción del ventrículo derecho (Philippe et al., 2021).

Sin embargo, hacen falta más estudios como estudios de cohortes y ensayos clínicos randomizados que evalúen los beneficios de la fibrinólisis en grandes grupos de pacientes; por lo que la sociedad europea de cardiología y el consenso americano de EP recomiendan su uso exclusivo en pacientes inestables como medida de rescate siempre y cuando no haya contraindicaciones ver *Tabla No 4* (Bikdeli et al., 2020; Kearon et al., 2016).

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 un profesional 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
Daniel Alejandro Arroyo Zumarraga	<ul style="list-style-type: none"> • Recolección de bibliografía para el diseño de Guía de práctica clínica basados en preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) y instrumento para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (AGREE) • Análisis de lineamientos para la creación de una guía según Sociedades de investigación españolas y latinoamericanas. • Revisión de las normas del Ministerio de salud Pública para la realización de Guías De práctica clínica. • Discernir evidencia científica de metodología a través de filtros científicos. • Investigación de las normas decretos y acuerdos ministeriales durante el estado de emergencia sanitaria • Descripción de los antecedentes histórico de la pandemia • Investigación de generalidades del coronavirus (microbiología, patogenia, contagio, clínica y complicaciones), con la finalidad de estratificar a los pacientes y determinar quienes son susceptibles de fibrinólisis • Revisión de literatura relacionada a FIBRINOLISIS en pacientes COVID-19 en motores de búsqueda científicos • Determinar las interacciones medicamentosas entre los fibrinolíticos. • Revisión de material del uso de fibrinólisis indicaciones y contraindicaciones en Pacientes COVID-19 • Descripción metodológica del estudio. • Estructuración de objetivo general y específicos de la guía del manejo fibrinolítico • Coordinador de reuniones entre asesores y estudiantes. • Participación en el diseño y estructura de las guías de trombo profilaxis y anticoagulación. • Alertar posibles actualizaciones de bibliografía relacionada al tema

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 centrandó 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 Assesment, 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

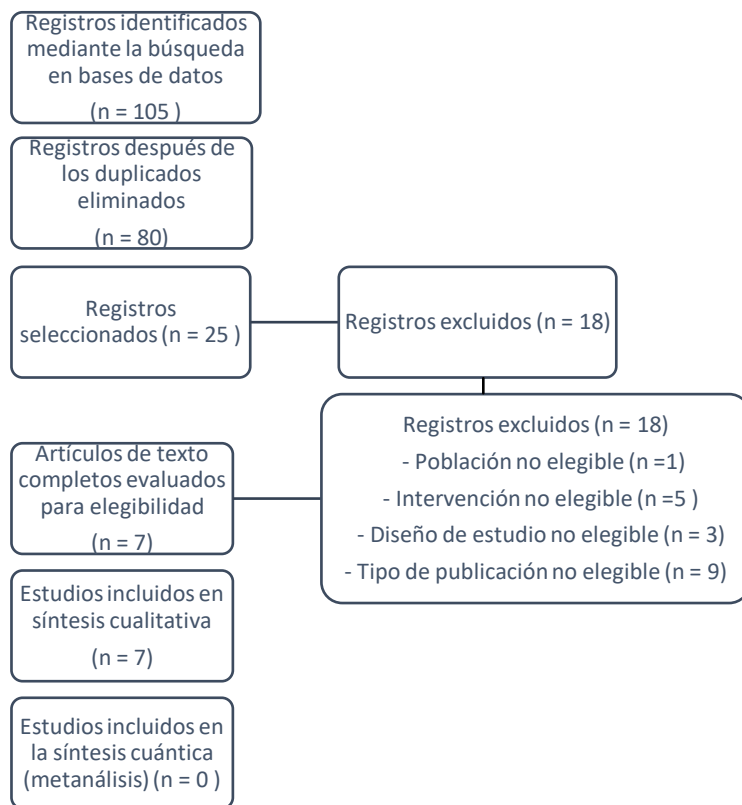
En pacientes COVID-19 con diagnóstico de ETEV y que se encuentren hemodinámicamente inestables ¿Se prefiere el uso de agentes fibrinolíticos, en pacientes sin contraindicaciones, sobre las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) para reducir la mortalidad por ETEV?

Población	Intervención	Comparación	Outcome (desenlace)
Paciente COVID-19 con ETEV y descompensado sin contraindicación.	Uso de terapia fibrinolítica	Heparinas de bajo peso molecular	Mortalidad por ETEV

7.1 Búsqueda de información

Bases de datos	Periodo temporal que ha comprendido o 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	(Treatment) OR (fibrinolysis)	AND (Mortality)	3
Tripdatabas e	Abril - Octubre 2020	(coronavirus) AND ((DVT) OR (deep vein thrombosis) OR (PE) OR (pulmonary embolism)	OR (anticoagulation) OR (altaplaste)		12
Pubmed Health on clinical effectiveness	Abril - Octubre 2020				75
Lilacs	Abril - Octubre 2020				15

1.2 Diagrama Prisma



1.3 Tabla de características de los estudios

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	POBLACION DIANA	NUMERO DE PACIENTES	INTERVENCION	ETEV	OUTCOME	ESTADO
Wright	Observacional retrospectivo	Pacientes COVID-19 + ARDS + tromboprilaxis	N=44	Determinacion de parametros de coagulacion Alteracion de la fibrinolisis fisiologica	SI	Predecir eventos tromboembolicos en pacientes con trmbopprofilaxis	Finalizado
Nougier	Observacional retrospectivo	Pacientes COVID-19	N=78	Determinar actividad fibrinolitica y formacion de trombina	SI	Determinar actividad protrombotica a pesar de trombopprofilaxis	Finalizado
Wang	Estudio primario	Pacientes COVID-19 + ARDS	N=3	Uso de fibrinoliticos	si	Mejora PaO2/FiO2	Finalizado
Tang	Estudio primario	Pacientes COVID-19 + ARDS	N=184	Parametros de coagulacion anormales vs pronostico	SI	Mortalidad	Finalizado
Hooman	Ensayo clinico	Pacientes COVID-19 + ARDS	N= 60	Uso de tenecteplase + anticoagulacion vs placebo	SI	POR REPORTAR Mortalidad Dias en ventilacion mecanica	Ongoin g Fase II
Hunter Moore	Ensayo clinico	Pacientes COVID-19 + ARDS + insuficiencia respiratoria	N= 50	Uso se fibrinoliticos sistémicos	SI	POR REPORTAR Mortalidad Mejora PaO2/FiO2	Ongoin g Fase IIa
Likhvantsev	Ensayo clinico	Pacientes COVID-19	N= 50	Uso de fibrinoliticos	SI	POR REPORTAR Mortalidad Mejora PaO2/FiO2	Ongoin g Fase III

*NR = (No reportado)

1.4 Formulación de recomendaciones

Tabla recomendación # 1

	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
Balance de consecuencias marque con x	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 con ETEV confirmada y descompensación hemodinámica el uso de agentes fibrinolíticos para reducir la mortalidad por ETEV en ausencia de contraindicaciones a los mismos.				
Justificación	<p>El Covid -19 es una patología infectocontagiosa agresiva, afectando principalmente al sistema pulmonar de una manera importante, teniendo como consecuencia final una insuficiencia respiratoria acompañado o no de eventos tromboembólicos y/o microrrtombosis (Medcalf et al., 2020).</p> <p>Los ETEV son consecuencia de la tormenta inflamatoria promueve la liberación de: citoquinas IL-1, IL-6 TNF y activación del factor de la coagulación VII y XII mientras que la micro trombosis representa a un daño endotelial que afecta el lecho vascular a nivel alveolar de manera una manera difusa y bilateral, comprometiendo así el intercambio gaseoso (Coccheri, 2020). literatura reciente menciona que adicionalmente a este proceso proinflamatorio se presenta un apagón de la fibrinólisis fisiológica lo que perjudica a (Wright et al., 2020).</p> <p>Fisiológicamente el espacio alveolar permanece en un estado profibrinolítico, sin embargo, durante una injuria pulmonar aguda o en síndrome de Distrés respiratorio existe una elevación del factor activador del plasminógen (Choudhury et al., 2020). Este proceso es consecuencia es consecuencia del excesos de Angiotensiona II en el organismo que no puede unirse a su receptor por la presencia del virus en el mismo (Kwaan, 2020)</p> <p>El Dímero D conocido como un marcador, se ha convertido en un elemento vital para el manejo de la patología, ya que independientemente de la Clínica un valor de Dímero D elevado aumenta el riesgo de morbimortalidad en los pacientes COVID-19 (abnormal coaguation parameter). A pesar de ello la medición del inhibidor del</p>				

	<p>alfa-2-plasmin y los niveles de PAI I es recomendable para determinar actividad antifibrinolítica y determinar riesgo de sangrado(Baker et al., 2020).</p> <p>En pacientes que se encuentren graves el COVID existe una alteración un estado procoagulante y un hipofibrinólisis por lo que el uso de medicación antitrombótica es mandataria (Whyte et al., 2020).</p> <p>Existen estudios previos en paciente con trauma y sepsis que indicaban el beneficio de factor activador del plasminógeno en pacientes con SARS. (Liu et al., 2018)En el contexto de COVID y su compleja afectación hematológica y hemodinámica el uso de cualquier terapia fibrinolítica no ha sido aprobada por falta de evidencia científica de su uso en pacientes grave (Choudhury et al., 2020).</p> <p>A pesar de ello existen dos revisiones sistemáticas ongoing en fase II que pretenden determinar la eficacia de los fibrinolíticos en pacientes Covid-19 con ARDS actualmente no se ha revelado sus resultados.(Roncon et al., 2020).</p> <p>Por los motivos antes mencionados el CHEST recomienda que la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular siga siendo el tratamiento de elección para el manejo de ETEV y TEP (Moore et al., 2020).</p>
Monitorización y evaluación	Al momento con la evidencia recolectada nos mantenemos adheridos a recomendaciones internacionales
Prioridades para la investigación	Nos mantendremos a la espera de nuevos estudios relacionados al tema
Nivel de recomendación y graduación	<i>GRADE: moderado, Clase de Recomendación IIa, Nivel de evidencia: C</i>

2. PREGUNTA PICO 2

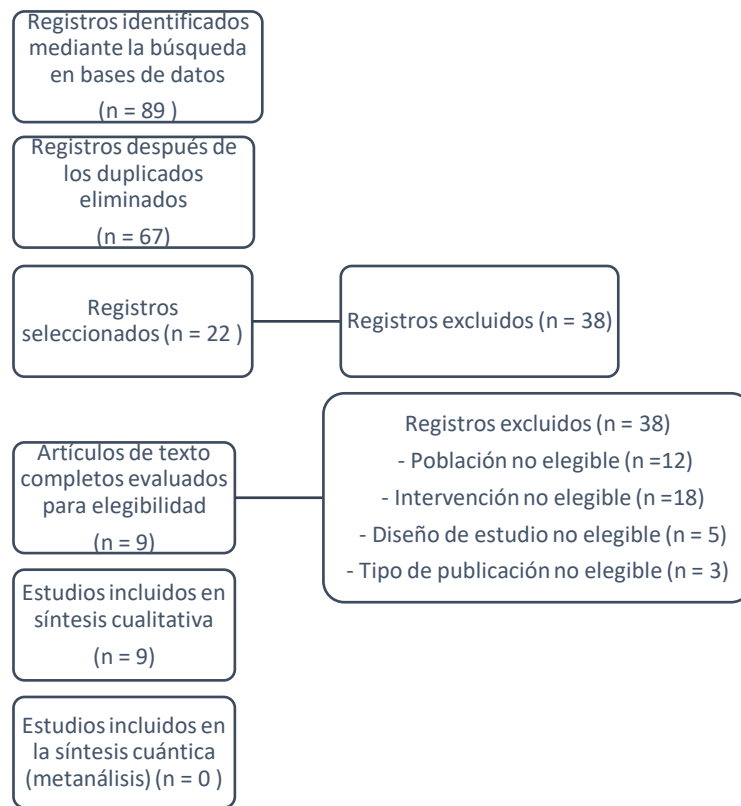
En pacientes COVID-19 con diagnóstico de ETEV, hemodinámicamente inestables y que presenten contraindicación para los fibrinolíticos ¿Se prefiere el uso de anticoagulación vs el no uso de anticoagulación para reducir la mortalidad por ETEV?

Población	Intervención	Comparación	Outcome (desenlace)
Paciente COVID-19 con ETEV y descompensado con contraindicación fibrinolítica.	Uso de terapia anticoagulante	No uso de terapia anticoagulante	Mortalidad por 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) OR (SARS Cov2) OR (coronavirus) AND ((DVT) OR (deep vein thrombosis) OR (PE) OR (pulmonary embolism))	(Treatment) OR (fibrinolysis) OR (anticoagulation) OR (altaplaste)	AND (Mortality)	1
Tripdata base	Abril - Octubre 2020				4
Pubmed Health on clinical effectiveness	Abril - Octubre 2020				76
Lilacs	Abril - Octubre 2020				8

2.2 Diagrama Prisma



2.3 Tabla de características de los estudios

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	POBLACION DIANA	NUMERO DE PACIENTES	INTERVENCION	ETEVE	RESULTADOS	ESTADO
Rashikh	Ensayo clínico	Pacientes COVID-19 + ARDS	N=100.000 dos grupos 50.000 pacientes en cada grupo	1) tPA inmediatamente después del diagnóstico de SDRA 2) terapia estándar para SDRA. Los pacientes con COVID-19 en estado crítico (PaO ₂ / FiO ₂ refractaria de <60 mmHg)	SI	Reducción de la mortalidad (47,6% [tTPA] frente a 71,0% [sin tPA]) para los pacientes del caso base La mortalidad máxima (muertes / 100.000 pacientes) se redujo tanto para el distanciamiento social óptimo (70,5 [tPA] frente a 75,0 [sin tPA]) como para el no distanciamiento social (158,7 [tPA] frente a 168,8 [sin tPA]).	Finalizado
Whyte C..	Estudio primario ongoing	Pacientes COVID-19 + ARDS	NR	plasminógeno de tipo tisular (tPA), para tratar el SDRA asociado a COVID-19.	SI	Promover la disolución de la fibrina en el pulmón y mejorar la oxigenación es un enfoque pragmático para abordar las complicaciones del SDRA asociadas con COVID-19.	Ongoing Fase II
Medcalf	Ensayo clínico	Pacientes COVID-19 + con neumonía grave / crítica	N= 13	plasminógeno nebulizado	SI	Evitar agente fibrinolítico directo (es decir, t-PA o u-PA), reducir los riesgos de hemorragia asociados con la trombólisis.	Finalizado
Bachler	Ensayo clínico retrospectivo	Pacientes COVID-19 críticos + ETEVE + ARDS	N= 80 2 grupos 1: 20 at Innsbruck Medical University Hospital 2: 50 Augsburg University Clinic.	Prueba de TPA, sangre completa activada por factor tisular (TF) con activador de plasminógeno derivado de tejido recombinante (r-tPA) para inducir la fibrinólisis. Comparacion del TH prolongado en la prueba de TPA y aquellos con TH normal.	SI	Disminución de la respuesta fibrinolítica disponibilidad niveles más altos de fibrinógeno, mayor recuento de trombocitos, niveles más altos de proteína C reactiva. Los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 tienen fibrinólisis alterada. Este estado hipofibrinolítico podría depender al menos parcialmente de una respuesta fibrinolítica disminuida.	Finalizado
Barrett	Revision literatura	coagulopatía trombótica + insuficiencia pulmonar + COVID-19	NR	Uso de terapia fibrinolítica con tPA en pacientes descompensados sin opciones terapéuticas con riesgo de muerte inminente. dosis en bolo IV inicial de 50 o 100 mg de alteplasa	SI	Criterios de exclusión para el tratamiento del IM, recibir una infusión de heparina después de completar el tratamiento con tPA para evitar la acumulación del coágulo de fibrina en la microvasculatura pulmonar. Realizar un ensayo controlado aleatorio multicéntrico de fase IIa de	Finalizado

				durante 2 horas, concomitante o inmediatamente seguida de anticoagulación sistémica con heparina.		la terapia con alteplase en la insuficiencia respiratoria hipoxémica severa médicamente refractaria en COVID-19.	
Wang	Serie de casos	Pacientes COVID-19 + ARDS	3	goteo terapéutico de heparina, en embolia pulmonar submasiva, uso de bolo de 100 mg de tPA (Alteplase) y goteo terapéutico de heparina	SI	mejora inicial en su relación P / F, con mejoras que van desde una mejora del 38% (caso 3) hasta una mejora de ~ 100% (caso 1).	Finalizado
Zou	Estudio de caso y control	Pacientes hospitalizados con COVID y pacientes sanos	118 pacientes hospitalizados con COVID-19 y 30 pacientes sanos	Medir niveles de antígeno plasmático del activador del plasminógeno de tipo tisular (tPA) e inhibidor del activador del plasminógeno-1	SI	Correlación de PAI-1 y Tpa. Se sugiere la terapia profibrinolítica como una terapia potencialmente beneficiosa en pacientes con COVID-19 que padecen SDRA	Finalizado
Christina Creel	Estudio retrospectivo	Pacientes adultos ingresados a UCI por COVID	25 pacientes	Identificación de pacientes con alteración de la fibrinólisis	SI	44% con interrupción de la fibrinólisis 73% evento trombotico. identificación de pacientes que pueden beneficiarse de la terapia fibrinolítica	Finalizado
Robert L	Revision	Pacientes con deficiencia de la fibrinolisis	NR	Efecto de la fibrinólisis en relación con la mortalidad	SI	Disminución de la mortalidad con el uso de fibrinolíticos sin incrementar el riesgo de sangrado	Estudio fase I

*NR = (No reportado)

2.4 Formulación de recomendaciones

Tabla recomendación # 2

	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
Balance de consecuencias marque con x	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: En pacientes con Diagnóstico de ETV descompensada y COVID, que presentan contraindicaciones para fibrinólisis, se recomienda anticoagulación a base de heparinas de bajo peso molecular para su manejo.				
Justificación	<p>La terapia trombolítica puede mejorar la obstrucción pulmonar en pacientes con TEP, comparada a la HNF sola por lo que la administración sistémica de tPA estaría potencialmente justificada en pacientes críticos con fallo respiratorio refractario asociado a COVID-19 y ETEV (Scatularo et al., 2020)(Konstantinides et al., 2019). En casos de COVID-19 grave con coagulación intravascular diseminada y sangrados activos, se deben valorar los riesgos y beneficios de esta terapéutica. No hay evidencia para su utilización en ausencia de ETEV demostrada (Colling & Kanthi, 2020; Iba et al., 2020)</p> <p>Una serie de casos demostró que hubo mejoría en la ventilación/perfusión del paciente con COVID 19 cuando se usó tPA en ETEV grave sin embargo esta fue transitoria solo durante la infusión del medicamento, por lo que usar con una infusión prolongada permitiría un mayor efecto de la heparina sódica que sigue demostrando su alta efectividad y bajo riesgo de sangrado (Wang et al., 2020).</p> <p>Un estudio menciona que en pacientes que cursen con trombocitopenia, la administración de fármacos trombolíticos podría deteriorar significativamente un equilibrio hematológico (Roncon et al., 2020). Un abordaje gradual del diagnóstico y el tratamiento, así como un abordaje diferenciado y específico de los pacientes críticamente enfermos con trombocitopenia, deben seguir siendo la base de la práctica clínica diaria para evitar el uso de dichos fármacos en esta población(Creel-Bulos et al., 2021; Roncon et al., 2020).</p>				
Monitorización y evaluación	Al momento con la evidencia recolectada nos mantenemos adheridos a recomendaciones internacionales				

<p>Prioridades para la investigación</p>	<p>El manejo óptimo de estos pacientes incluye una adecuada valoración y diagnóstico de ETEV, una apropiada anticoagulación teniendo en cuenta que están en investigación posibles tratamientos para COVID 19 (Colling & Kanthi, 2020).</p> <p>Se necesitan estudios clínicos aleatorizados, multicéntricos y comparativos de gran nivel para pacientes Covid-19 con ETEV y deterioro hemodinámico severo, hasta el momento se han encontrado pocos estudios con respecto a la fibrinólisis y algunos se encuentran en fase de desarrollo a la par con otras alternativas farmacológicas prometedoras que actúan directamente en los procesos finales de la coagulación y la respuesta inflamatoria sistémica.</p>
<p>Nivel de recomendación y graduación</p>	<p><i>GRADE: moderado, Clase de Recomendación IIa, Nivel de evidencia: C</i></p>

RESUMEN DE RECOMENDACIONES

- Se recomienda en pacientes COVID-19 con ETEV confirmada y descompensación hemodinámica el uso de agentes fibrinolíticos para reducir la mortalidad por ETEV en ausencia de contraindicaciones.
- No se recomienda el uso de fibrinólisis cuando hay contraindicación para la misma en paciente con COVID-19 y ETEV descompensada, se recomienda anticoagulación a base de heparinas de bajo peso molecular para su manejo.

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*, *x x*, 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.*
- Bachler M, Bösch J, Stürzel DP, Hell T, Giebl A, Ströhle M, et al. Impaired fibrinolysis in critically ill COVID-19 patients. *Br J Anaesth.* 2021;(January)
- 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>

- Barrett CD, Moore HB, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Burke J, et al. Fibrinolytic therapy for refractory COVID-19 acute respiratory distress syndrome: Scientific rationale and review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(4):524–31
- 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>
- Colling, M. E., & Kanthi, Y. (2020). COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vascular Medicine (London, England)*, 25(5), 471-478. <https://doi.org/10.1177/1358863X20932640>
- 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>
- Creel-Bulos, C., Auld, S. C., Caridi-Scheible, M., Barker, N. A., Friend, S., Gaddh, M., Kempton, C. L., Maier, C. L., Nahab, F., & Sniecinski, R. (2021). Fibrinolysis Shutdown and Thrombosis in a COVID-19 ICU. *Shock*, 55(3), 316-320. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001635>
- 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., & Torrelodones., 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.
- Iba, T., Levy, J. H., Levi, M., & Thachil, J. (2020). Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(9), 2103-2109.
<https://doi.org/10.1111/jth.14975>
- 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>.
- Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G.-J., Harjola, V.-P., Huisman, M. V., Humbert, M., Jennings, C. S., Jiménez, D., Kucher, N., Lang, I. M., Lankeit, M., Lorusso, R., Mazzolai, L., Meneveau, N., Áinle, F. N., Prandoni, P., Pruszczyk, P., ... Cardiology (ESC), T. T. F. for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the E. S. of. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Respiratory Journal*, 54(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.01647-2019>
- 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*, xxxx, 1-3.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
- Klok, F. A., Kruij, 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., Kruij, 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 Efficacious 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., Carengo, 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>
- Nougier, C., Benoit, R., Simon, M., Desmurs-Clavel, H., Marcotte, G., Argaud, L., David, J. S., Bonnet, A., Negrier, C., & Dargaud, Y. (2020). Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(9), 2215–2219.
<https://doi.org/10.1111/jth.15016>
- 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>
- Panigada, M., Bottino, N., Tagliabue, P., Grasselli, G., Novembrino, C., Chantarangkul, V., Pesenti, A., Peyvandi, F., & Tripodi, A. (2020). Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(7), 1738–1742. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>
- Philippe, J., Cordeanu, E.-M., Leimbach, M.-B., Greciano, S., & Younes, W. (2021). Acute pulmonary embolism and systemic thrombolysis in the era of COVID-19 global pandemic 2020: a case series of seven patients admitted to a regional hospital in the French epidemic cluster. *European Heart Journal - Case Reports*, *5*(2). <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa522>
- 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., Guennevez, H., Brisot, D., Diard, A., Faisse, P., Barrellier, M.-T., Hamel-Desnos, C., Jurus, C., Pichot, O., Martin, M., Mazzolai, L., Choquet, 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]).
- Scatularo, C. E., Farina, J., Cigalini, I. M., Pérez, G., Wyss, F. S., Saldarriaga, C., & Baranchuk, A. (2020). Tromboembolismo pulmonar agudo en tiempos de SARS-CoV-2: Diagnóstico y tratamiento. *Archivos de Cardiología de México*, 4476. <https://doi.org/10.24875/ACM.20000251>
- 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., Gebelen, 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 J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1752–5.
- 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., Wohlauser, 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>
- Wichmann, D., Sperhake, J. P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., Heinrich, F., Mushumba, H., Kniep, I., Schröder, A. S., Burdelski, C., de Heer, G., Nierhaus, A., Frings, D., Pfefferle, S., Becker, H., Brederke-Wiedling, H., de Weerth, A., Paschen, H. R., ... Kluge, S. (2020). Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, 173(4), 268-277. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- 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/ryct.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., Gerotziafas, 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 2016



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 	
DOMAIN 4: CLARITY OF PRESENTATION		
<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 	pag 52-69
<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 	pag 26
<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 	pag 49-51
DOMAIN 5: APPLICABILITY		
<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 	pag 52

	<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: *From:* 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, vc cCHEN, 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 \geq 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 PROBABILIDAD	

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: 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-Gámez,² Armando Rodríguez, Tratamiento de tromboembolia pulmonar aguda.