



NOVIEMBRE 2020

# **GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES COVID 19**

QUITO, ECUADOR



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL  
ECUADOR  
POSTGRADO DE CIRUGIA VASCULAR Y ENDOVASCULAR

# DESCRIPCIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

## 1. ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA:

### EQUIPO ELABORADOR

- DRA. CAROLINA ESTEFANIA HERRERA LEMA: Médico postgradista de Cirugía Vascular y Endovascular del 4 año de la PUCE
- DR. JHONNY JAVIER MONTENEGRO FLORES: Médico postgradista de Cirugía Vascular y Endovascular del 4 año de la PUCE

### EQUIPO DE REVISIÓN Y VALIDACIÓN

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

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

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

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

## Contenido de la Guía de Práctica Clínica

<b>DESCRIPCIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA</b> .....	<b>2</b>
<b>EQUIPO ELABORADOR</b> .....	<b>2</b>
<b>EQUIPO DE REVISIÓN Y VALIDACIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>ABREVIATURAS Y SIGNIFICADOS</b> .....	<b>5</b>
<b>CATEGORÍA DE LA GPC y NIVEL DE ATENCIÓN:</b> .....	<b>6</b>
<b>PROFESIONALES A LOS CUALES VA DIRIGIDA</b> .....	<b>6</b>
<b>OTROS USUARIOS POTENCIALES</b> .....	<b>6</b>
<b>POBLACIÓN DIANA</b> .....	<b>6</b>
<b>INTERVENCIONES Y ACCIONES CONSIDERADAS</b> .....	<b>6</b>
<b>FUENTE DE FINANCIAMIENTO</b> .....	<b>7</b>
<b>CONFLICTOS DE INTERÉS</b> .....	<b>7</b>
<b>ASPECTOS BIOÉTICOS:</b> .....	<b>7</b>
Propósito del estudio .....	<b>7</b>
Manejo confidencial de la información .....	<b>7</b>
Consentimiento informado .....	<b>7</b>
<b>ASPECTOS ADMINISTRATIVOS:</b> .....	<b>7</b>
Recursos necesarios:.....	<b>7</b>
Presupuesto:.....	<b>8</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>8</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>9</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>9</b>
<b>APLICABILIDAD DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>MARCO TEORICO</b> .....	<b>12</b>
<b>Tromboprofilaxis en pacientes COVID 19</b> .....	<b>12</b>
<b>FASES DEL DESARROLLO DE LA GPC.</b> .....	<b>16</b>
<b>PRIMERA FASE</b> .....	<b>17</b>
<b>SEGUNDA FASE</b> .....	<b>17</b>
<b>TERCERA FASE</b> .....	<b>19</b>
<b>CUARTA FASE</b> .....	<b>20</b>
<b>QUINTA FASE</b> .....	<b>20</b>
Graduación de la evidencia y grados de recomendación.....	<b>21</b>
<b>SEXTA FASE</b> .....	<b>22</b>

<b>SÉPTIMA FASE .....</b>	<b>22</b>
Metodología utilizada para la revisión de la GPC.....	23
<b>ETAPA DE DIFUSIÓN .....</b>	<b>23</b>
<b>DESARROLLO .....</b>	<b>24</b>
<b>1. Pregunta PICO 1.....</b>	<b>24</b>
1.1 Búsqueda de información.....	24
1.2 Diagrama Prisma.....	25
1.3 Tabla de características de los estudios .....	26
1.4 Formulación de recomendaciones .....	28
<b>4. Pregunta PICO 2.....</b>	<b>34</b>
2.1 Búsqueda de información.....	34
2.2 Diagrama Prisma.....	35
2.3 Tabla de características de los estudios .....	36
2.4 Formulación de recomendaciones .....	37
<b>RESUMEN DE RECOMENDACIONES .....</b>	<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>38</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>46</b>
<b>AGREE Reporting Checklist 2016.....</b>	<b>46</b>
<b>ANEXO PRISMA 2009 CHECK LIST.....</b>	<b>50</b>
<b>FORMULARIO PARA LA REVISIÓN INTERNA DIRIGIDO A LOS PROFESIONALES SANITARIOS.....</b>	<b>52</b>
<b>TABLAS .....</b>	<b>54</b>

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)
- **(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>):** Cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de O<sub>2</sub>
- **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 y 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 grado de los autores para obtención del título de especialistas.

## ASPECTOS BIOÉTICOS:

### Propósito del estudio

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

### Manejo confidencial de la información

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

### Consentimiento informado

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

## ASPECTOS ADMINISTRATIVOS:

### Recursos necesarios:

RECURSOS	DETALLE
Humanos	2 Médicos Postgradista de Cirugía Vascular y Endovascular 2 Médicos Especialistas en Angiología y Cirugía Vascular

	1 Médico Especialista en Medicina Familiar, experto en metodología de la investigación y estadística
Programas informáticos	MS-Excel, MS - Word®, ZOOM. SPSS, Zotero, Mendeley, Plataforma Cochrane, correos electrónicos de uso personal de los investigadores
Formularios (anexos)	Encuestas adaptadas por el investigador

Presupuesto para el proyecto: \$2000

Fuente de financiamiento del proyecto: Personal

## ANTECEDENTES

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

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

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

Dicha situación de emergencia sanitaria, ha impulsado el desarrollo de diversas investigaciones en el ámbito de la salud y una de ellas es la elaboración y socialización

de una guía sobre la prevención y manejo (tromboprofilaxis y anticoagulación) de la Enfermedad Tromboembólica Venosa en pacientes COVID 19.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

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

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer recomendaciones del manejo farmacológico para la prevención de la ETEV en pacientes hospitalizados y ambulatorios con COVID 19.
- Determinar la duración de la tromboprofilaxis farmacológica durante la hospitalización y al alta en pacientes con COVID 19.
- Determinar si la tromboprofilaxis farmacológica asociada a la mecánica ofrece mejores resultados que la tromboprofilaxis farmacológica sola en pacientes hospitalizados con COVID 19.
- Identificar el fármaco de elección para tromboprofilaxis y anticoagulación en pacientes hospitalizados y ambulatorios con COVID 19

## APLICABILIDAD DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Aplicabilidad al primer y segundo nivel de atención: La aplicabilidad de la presente guía se fundamenta en la identificación y la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en paciente con COVID 19, tanto del paciente hospitalizado como aquel que se encuentre ambulatorio, el tamizaje oportuno y la aplicación de medidas preventivas como la tromboprofilaxis mecánico / farmacológica , permite la detección oportuna e instauración inmediata de un tratamiento de primera línea hasta lograr la referencia a un siguiente nivel, en caso de requerirlo

En estos niveles de atención, la presente guía contiene acciones e instrucciones terapéuticas específicas, para que el personal médico, enfermeras y profesionales afines al campo de la salud, pueda proceder ante cualquier inquietud que se podrían presentar.

Aplicabilidad al tercer nivel de atención: en este nivel, la guía se enfoca en la instauración de opciones terapéuticas disponibles, basado en la mejor evidencia en relación a la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados con COVID 19 positivo, que pueda ser aplicada por el personal médico que labora en el área de hospitalización como de cuidados intensivos, por medio algoritmos, puntuaciones (scores) tomando en cuenta las contraindicaciones y los efectos adversos,

## 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 que el 85% de los pacientes son asintomáticos y si tomamos como referencia lo ocurrido en el crucero Diamond Princess en Japón, donde el 50% de los test realizados que fueron positivos, eran de pacientes asintomáticos. (Rojas-Zumarán et al., 2020), siendo estos pacientes asintomáticos portadores del virus una fuente principal de propagación.

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

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

Esta respuesta inmune exagerada está dada por la activación excesiva de los macrófagos, proliferación incontrolada de células T e hipersecreción de citosinas proinflamatorias, como son: la (IL) IL-1 $\beta$ , IL-6, interferón y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). 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 también estimular eventos tromboticos, ya sea por el aumento de la viscosidad sanguínea, como por la transcripción de factores inducibles por hipoxia, encargados de la regulación de la hemostasia. (Gupta et al., 2019)

Dentro de las complicaciones hematológicas observadas en pacientes COVID-19 se observó que el 63% presentaron elevación transitoria del tiempo de tromboplastina (TTP) y dímero D (DD) en las primeras 2 semanas de infección, mientras que el 2,5% de los

pacientes desarrollaron coagulación intravascular diseminada, asociándose a mayor mortalidad. (Huang et al., 2020; Lillicrap, 2020).

Estas complicaciones hematológicas conllevaron a que un 25% de pacientes con diagnóstico de COVID 19 que no recibieron tromboprofilaxis desarrollen Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV) y de estos el 40% fallecieron, siendo un porcentaje más elevado en pacientes de UCI, debido al daño multiorgánico asociado (Kollias, 2020). Es por estas razones que el uso de terapia farmacológica para anticoagulación y tromboprofilaxis es mandatorio, ya que el riesgo de mortalidad disminuye hasta en un 20%. (Connors et al., 2020)

## MARCO TEORICO

### **Tromboprofilaxis en pacientes COVID 19**

Los datos emergentes y la experiencia clínica sugieren una mayor prevalencia de eventos tromboembólicos venosos en pacientes COVID-19, especialmente en aquellos con enfermedad grave.

La tasa de TEV en rangos generales va del 5% al 10%..(Lodigiani et al., 2020) y en el paciente que se encuentra en la unidad de terapia intensiva la incidencia puede ser hasta del 30 % (Klok et al., 2020), evidenciando que la manifestación más común de ETEV es la embolia pulmonar aislada (EP). (Danzi et al., 2020; Lodigiani et al., 2020; Xie et al., 2020). . El diagnóstico de TEV en COVID-19 aumenta la mortalidad 2.5 veces. (Llitjos et al., 2020; Middeldorp et al., 2020).

La mayoría de estos pacientes diagnosticados con ETEV no tiene antecedentes de episodios previos de eventos trombóticos. (Lodigiani et al., 2020). Cabe destacar que en aproximadamente el 30% de los pacientes con COVID-19 en el escenario de infección viral pueden ser asintomático, lo que aumenta el riesgo de muerte. La falta de criterios validados para la evaluación de la probabilidad clínica de TEV en pacientes con COVID-19 y las limitaciones epidemiológicas relacionadas con el transporte y la imagenología dificultan el diagnóstico de TEV.

En todos los pacientes con COVID-19, se debe implementar el uso de un modelo de evaluación de riesgos de ETEV. La estratificación del riesgo debe repetirse junto con la evaluación del riesgo de sangrado durante el curso de infección. (Kosior et al., 2020). Algunos expertos recomiendan los modelos de evaluación de riesgos Padua o IMPROVE, mientras que el sistema de puntuación Caprini se recomienda para pacientes quirúrgicos (Middeldorp et al., 2020; Zhai et al., 2020) (ANEXO Tabla 4-5)

Dado el alto riesgo de ETEV en pacientes con COVID-19, la profilaxis farmacológica es una parte fundamental en su manejo, razón por la cual debe ser considerada en todos los pacientes hospitalizados (Baldanti et al., 2020; Bikdeli et al., 2020b; B. Hunt & McClintock, 2020).

Considerando la menor exposición al personal sanitario dado por su intervalo de administración se sugiere el uso de HBPM o fondaparinux sobre HNF en pacientes hospitalizados por COVID 19. (Arnaldo Dubin & Elisa Estenssoro, 2020) recalando que el uso de fondaparinux se reserva en caso de alergia a HBPM o trombocitopenia inducida por heparina. (Kearon et al., 2016; Zhai et al., 2020). La HNF se puede utilizar en el contexto de procedimientos previstos, o en pacientes con deterioro de la función renal. (Righini et al., 2016).

La tendencia general en la mayoría de las guías de recomendaciones de diferentes países es la tromboprofilaxis sistemática a dosis estándar en caso de hospitalización por infección por COVID-19, valorando el riesgo de sangrado. Sin embargo las dosis estándar podrían no ser suficientes para superar la hipercoagulación asociada con COVID-19 grave, por lo cual es apropiado el uso de dosis intermedias (ANEXO Tabla 12 -13) en pacientes con alto riesgo de ETEV, (Linnemann et al., 2020), recalando que la trombocitopenia en pacientes con COVID-19 puede ser menos profunda que en síndromes sépticos, (Yin et al., 2020). Los datos clínicos emergentes sugieren que el uso de dosis intermedias de HBPM en pacientes con COVID-19 grave está asociado con mejores resultados y un mejor pronóstico. (Spyropoulos, Levy, et al., 2020; Tang, Bai, et al., 2020a). Sin embargo, muchas preguntas permanecen abiertas y son el origen de recomendaciones muy heterogéneas, tanto entre hospitales como entre sociedades académicas. (Fontana & Robert-ebadi, 2020).

Todos los consensos publicados hasta la fecha sobre ETEV en pacientes COVID-19, diferencian entre los pacientes con riesgo moderado o alto para desarrollar ETEV, con el fin de ajustar las dosis estándar versus dosis intermedia (Bikdeli et al., 2020b; Oudkerk et al., 2020; Vivas et al., 2020; Zhai et al., 2020).

Los principales factores de riesgo que convierten al paciente COVID-19 de riesgo moderado a alto riesgo se describen en a la siguiente tabla:

<b>Antecedentes del paciente</b>	<b>Parámetros clínicos</b>	<b>Parámetros de laboratorio</b>
Antecedente de ETEV	Soporte ventilatorio mecánico	Dímero D > 1500 ng/dl
Trombofilia		Linfopenia < 1000 x 10 <sup>6</sup> /L
Anovulatorios		Ferritina < 1000 ng/ml
Embarazo		Proteína C reactiva (PCR) > 150mg/ml
Cáncer activo		Interleucina 6 (IL-6) > 40 pg/ml
Cirugía < 3 días		

Modificado de: (Gómez et al., 2020)

A pesar de la estrecha interconexión entre la inflamación y las anomalías de la homeostasia, no se dispone de evidencia sistemática de la seguridad de la heparina en pacientes con sepsis, siendo necesario nuevos estudios para determinar dosis y su esquema de administración. Sin embargo, datos muy recientes mostraron que la heparina de bajo peso molecular (HBPM) o la heparina no fraccionada (HNF) a dosis profilácticas estándar se asocian con una reducción de la mortalidad en 28 días en pacientes con COVID-19 grave con una puntuación de coagulopatía inducida por sepsis (CIS)  $\geq 4$  (40.0% vs 64.2%,  $p = 0.029$ ) o niveles de dímero D > 6 veces el límite superior de normal (32.8% vs 52.4%,  $p = 0.017$ ) (Marietta, Ageno, et al., 2020)

Los pacientes con COVID-19 pueden desarrollar rápidamente una serie de complicaciones como insuficiencia renal, respiratoria o disfunción hepática, que pueden aumentar el riesgo de ETEV, así como el riesgo de sangrado. Por lo tanto, se debe evaluar regularmente dichos riesgos. (T. Wang et al., 2020)

Los inhibidores orales del factor Xa (ACOD) en comparación con HBPM, no reducen el riesgo de ETEV sintomática y están asociados con un aumento del riesgo de sangrado

mayor (riesgo relativo [RR], 1.70; IC 95%, 1.02-2.82) debido a las interacciones que presentan con fármacos que inhiben la CYP3A4 y la glicoproteína P como lopinavir y ritonavir administrados concomitantemente como tratamiento antiviral de COVID-19 (Aryal et al., 2020). Por tal motivo los ACOD no deben ser utilizados como tromboprolifaxis en pacientes hospitalizados, si existía administración previa de ACOD es necesario su cambio a HBPM durante la hospitalización. (This et al., 2020). Adicionalmente la administración de ACOD puede no ser factible en pacientes críticos en unidades de cuidados intensivos que están ventilados mecánicamente o intubados, o que requieren soporte circulatorio mecánico. (Siang et al., 2020) Por lo tanto, el uso de HBPM, fondaparinux o HNF se recomiendan sobre el uso de ACOD en pacientes hospitalizados con COVID- 19. (Siang et al., 2020)

El riesgo de TEV entre los pacientes con COVID-19 que son dados de alta del hospital sigue sin estar claro con la falta de estudios específicos disponibles sobre la duración, la tromboprolifaxis debe prescribirse durante todo el período de hospitalización, a menos que haya una contraindicación. Considerando un curso mínimo de tromboprolifaxis farmacológica durante al menos 7 días. (Andrade et al., 2020). Varios estudios han demostrado que la tromboprolifaxis farmacológica extendida con ACOD (rivaroxabán y betrixabán) o HBPM hasta 45 días después del alta reduce el riesgo de TEV (RR, 0,61; IC 95%, 0,44-0,83) sin aumentar el riesgo de hemorragia mayor (RR, 2.04; IC 95%, 1.42-1373 2.91) (Bajaj et al., 2019; Cohen et al., 2016). Un análisis post hoc del ensayo MAGELLA sugiere que la tromboprolifaxis extendida está asociada con un beneficio neto en pacientes con alto riesgo de TEV según score IMPROVE modificado y bajo riesgo de sangrado. (Spyropoulos, Lipardi, et al., 2020)

Por lo que la tromboprolifaxis farmacológica extendida debe ser considerada si el paciente presenta alto riesgo de ETEV (antecedentes de ETEV, cáncer, movilidad reducida, ingreso en cuidados críticos) y presenta bajo riesgo de sangrado (Barnes et al., 2020b; Bikdeli et al., 2020b; Langer et al., 2020; This et al., 2020)

Aunque parece razonable el uso concomitante de profilaxis farmacológica asociada a tromboprolifaxis mecánica, un reciente estudio no encontró beneficio de esta combinación, pues es poco probable que la tromboprolifaxis mecánica afecte las tasas de ETEV en pacientes críticos con COVID-19 (Arabi et al., 2019). Razón por la cual Moores et al en las guías Chest 2020, no sugiere tromboprolifaxis mecánica asociada a

farmacológica, sin embargo, en pacientes críticos con COVID-19 que tienen contraindicación para tromboprofilaxis farmacológica (Tabla 6- 7) se sugiere el uso de tromboprofilaxis mecánica (compresión neumática intermitente y elastocompresión). (Bikdeli et al., 2020b; Moores et al., 2020)

La profilaxis farmacológica de pacientes con COVID leve con manejo ambulatorio (ANEXO Tabla1), debe reservarse para aquellos pacientes con comorbilidades significativas y dificultad para la deambulaci3n, que los obliga a tener periodos de inmovilizaci3n prolongados. (Bikdeli et al., 2020b), Para este tipo de pacientes se recomienda el uso de enoxaparina de 40 mg al d3a (ANEXO Tabla8-9) previamente valorando la funci3n renal y riesgo de sangrado (Baldanti et al., 2020). La tromboprofilaxis en pacientes sin COVID 19 con disminuci3n de la actividad diaria y estilos de vida sedentarios debido a la cuarentena es incierta, se debe aconsejar a estos pacientes que se mantengan activos en casa. (Bikdeli et al., 2020).

#### FASES DEL DESARROLLO DE LA GPC.



Modificado de: Coello, P. A., & Et, A. (2016). *Elaboraci3n de Gu3as de Pr3ctica Cl3nica en el Sistema Nacional de Salud. Actualizaci3n del Manual Metodol3gico.*

La Guía de Práctica clínica se estructuró en ocho fases:

## **PRIMERA FASE**

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

Los aspectos cubiertos son:

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

## **SEGUNDA FASE**

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

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

**GRUPO DE ELABORACIÓN DE LA GUÍA**

<b>PARTICIPANTE</b>	<b>ACTIVIDADES</b>
<p><b>Carolina Estefanía Herrera Lema Jhonny Javier Montenegro Flores</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recolección de bibliografía para el diseño de Guía de práctica clínica</li> <li>• Recopilación de bibliografía relacionada a tromboprofilaxis en motores de búsqueda como MEDLINE (PUBMED), COCHRANE, EPSCO, TRIPDATABASE.</li> <li>• Discernir evidencia científica de tromboprofilaxis a través de filtros científicos.</li> <li>• Elaboración de las preguntas de investigación según formato de investigación: problema, intervención comparación resultado (PICO) referentes a tromboprofilaxis</li> <li>• Generar de recomendaciones relacionadas a preguntas PICO en función a la evidencia GRADE.</li> <li>• Búsqueda de fármacos (heparinas, anti coagulantes orales directos inhibidores de la vitamina K) con su respectiva validación que son usados para tromboprofilaxis con sus respectivas dosis.</li> <li>• Análisis bibliográfico y validación de tromboprofilaxis mecánica.</li> <li>• Investigación de la continuidad de la tromboprofilaxis en pacientes al egreso hospitalario con COVID</li> <li>• Revisión de literatura y validación de escalas para medir el riesgo de desarrollar un evento tromboembólico venoso WELLS, WELLS EP, PADUA, IMPROVE VTE y Caprinni y su aplicabilidad en pacientes COVID-19</li> <li>• Confección de tablas del resumen de la evidencia en función a tromboprofilaxis</li> <li>• Definir conducta de tromboprofilaxis ambulatorio vs. Hospitalario según la literatura actual.</li> <li>• Análisis y revisión de las Guías de prevención y terapia antitrombótica del colegio Americano CHEST 2020</li> <li>• Colaboración de objetivos general y específicos de la guía</li> <li>• Verificar el cumplimiento de la guía acorde al Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE).</li> <li>• Medir la aplicabilidad de la Guía.</li> <li>• Revisión y evaluación al grupo de trabajo de anticoagulación.</li> <li>• Participación en el diseño y estructura de la guía</li> <li>• Alertar posibles actualizaciones de bibliografía relacionada al tema</li> </ul>

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 check list de evaluación de los lineamientos tanto de AGREE como PRISMA. Una vez revisada la información se formularon las recomendaciones acorde a lineamientos GRADE.

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

### **TERCERA FASE**

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

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

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

## CUARTA FASE

Se realizó la búsqueda de literatura médica y evidencia científica en la base de datos de buscadores médicos como MEDLINE (PUBMED), COCHRANE, LILACS, TRIPDATABASE, por los distintos miembros del grupo elaborador, en donde se identificó documentos de diversa índole: metaanálisis, estudios primarios, estudios sistemáticos y artículos divulgativos del método GRADE, experiencias de empleo del método GRADE para elaborar recomendaciones clínicas y posteriormente dicha información fue procesada y condensada mediante la metodología PRISMA por cada pregunta PICO elaborada.

## QUINTA FASE

Se usó la metodología desarrollada por el grupo GRADE (*Grading of Recommendations 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:

<b>Alta</b>	Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.
<b>Moderada</b>	Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales.

<b>Baja</b>	El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.
<b>Muy Baja</b>	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.  <b>condicional</b> (en función de los valores del paciente, los recursos disponibles o el contexto de aplicación).  <b>discrecional</b> (basada en la opinión de pacientes o profesionales médicos). <b>restringida/restrictiva</b> (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 diseminación 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 hospitalizados con riesgo de ETEV ¿la trombotoprofilaxis farmacológica a dosis estándar comparado con dosis intermedias ofrece mejores resultados para prevenir ETEV?

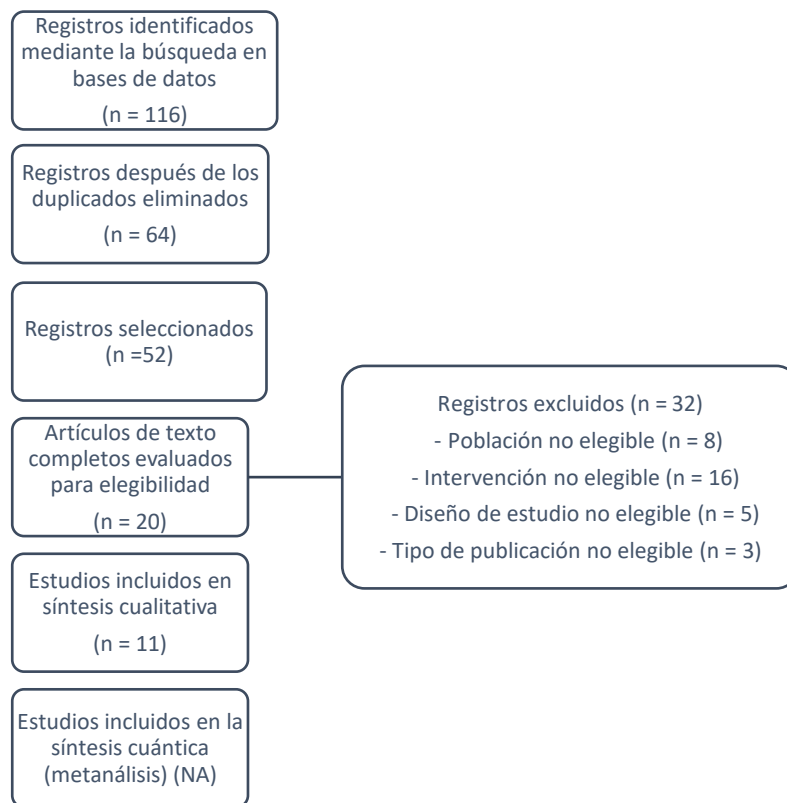
<b>Población</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparación</b>	<b>Outcome (desenlace)</b>
Pacientes COVID 19 hospitalizados con Riesgo de ETEV	las heparinas de bajo peso molecular (HBPM)	dosis intermedias comparado con dosis estándar	trombotoprofilaxis de ETEV

#### 1.1 Búsqueda de información

Bases de datos	Periodo temporal que ha comprendido la búsqueda	Estrategias de búsqueda			Número de artículos encontrados
		Pacientes	Intervenciones	Resultados	
Cochrane	Abril - Octubre 2020	(COVID) OR (SARS Cov2) OR (coronavirus) AND ((DVT) OR (deep vein thrombosis) OR (PE) OR	(Treatment) OR (Thrombotoprofilaxis) OR (anticoagulation) OR low-molecular-weight heparins (LMWH)	AND (Mortality)	1
Tripdata base	Abril - Octubre 2020				98

Pubmed Health on clinical effectiveness	Abril - Octubre 2020	(pulmonary embolism))	AND standard dose		15
Lilacs	Abril - Octubre 2020				2

## 1.2 Diagrama Prisma



### 1.3 Tabla de características de los estudios

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	POBLACION DIANA	NUMERO DE PACIENTES	TROMBOPROFILAXIS / ANTICOAGULACIÓN	TVP / EP	DESENLACE
McBane et al (McBane et al., 2020)	OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO GUIA DE PRACTICA CLINICA USA	PACIENTES COVID 19	NA	TROMBOPROFILAXIS	TVP	No hay estimaciones de las tasas de TEV en el paciente ambulatorio con COVID 19 leve ambulatorios, no definen profilaxis farmacológica.
Tang (Tang, Bai, et al., 2020)	OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO CHINA	PACIENTES COVID 19 HOSPITALIZADOS	449	TROMBOPROFILAXIS	EDEV	Reducción mortalidad 29.8%
Tang (Tang, Li, et al., 2020)	OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO CHINA	PACIENTES COVID 19 HOSPITALIZADOS	183	TROMBOPROFILAXIS	EDEV	Reducción mortalidad 11.5%
Guan (Guan et al., 2020)	OBSERVACIONAL RESTROSPECTIVO CHINA	PACIENTES COVID 19	1099	CARACTERISTICAS CLINICAS PARA DEFINICR TROMBOPROFILAXIS	EDEV	el 5,0% ingresaron en la UCI, el 2,3 a ventilación mecánica invasiva y 1,4% que falleció.
Klok(Klok et al., 2020)	OBSERVACIONAL RESTROSPECTIVO Los países bajos	PACIENTES COVID 19 RIESGO EDEV HOSPITALIZACION	184	TROMBOPROFILAXIS INGRESO	EDEV	Reducción mortalidad 13%
Langer (Langer et al., 2020)	Observacional Transversal ALEMANIA	PACIENTES COVID 19 RIESGO EDEV HOSPITALIZADOS UCI AMBULATORIOS	NR	TROMBOPROFILAXIS	EDEV	Todos los pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, tienen indicación de profilaxis farmacológica de TEV con HBPM independientemente de la necesidad de hospitalización
Wang (T. Wang et al., 2020a)	Observacional Transversal <b>China</b>	PACIENTES COVID 19 HOSPITALIZADOS AMBULATORIOS	1026	TROMBOPROFILAXIS	EDEV	Mortality Padua Prediction Score <4 (n=619) 0 (0%) Padua Prediction Score ≥4 (n=407) 14 (3%)
Kosior(Kosior	Estudio primario	PACIENTES COVID	NR	TROMBOPROFILAXIS	EDEV	EDEV en 30% de

et al., 2020) buena pl	Observacional	19 HOSPITALIZADOS CRITICOS AMBULATORIOS				los pacientes con COVID-19 pueden ser asintomático, lo que aumenta el riesgo de muerte. El diagnóstico de ETEV en COVID-19 aumenta la mortalidad 2,5 veces.
Llitjos (Llitjos et al., 2020)	OBSERVACIONAL RESTROSPECTIVO FRANCIA	PACIENTES COVID 19 UCI Pacientes graves con	26	TROMBOPROFILAXIS Y ANTICOAGULACION	ETEV	Mortalidad 12% considerar tanto el cribado sistemático de TEV como Anticoagulación terapéutica precoz en pacientes graves UCI COVID-19.
Wang (Wan et al., 2020)	OBSERVACIONAL RESTROSPECTIVO CHINA	PACIENTES COVID 19 HOSPITALIZADOS Pacientes de 41,5 ± 15,09, 43% mujeres, 20% crítico, 15,2% admitido en la UCI	125	TROMBPROFILAXIS	ETEV	MORTALIDAD 0%
WANG (R. Wang et al., 2020)	Epidemiological and clinical features of 125 Hospitalized Patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China. Int J Infect OBSERVACIONAL RESTROSPECTIVO CHINA	PACIENTES COVID 19 HOSPITALIZADOS Pacientes de 59,3 ± 4,63, 49% mujeres, 23,2% crítico	548	TROMBPROFILAXIS	ETEV	MORTALIDAD 14.2%

\*NR = (No reportado)

#### 1.4 Formulación de recomendaciones

**Tabla recomendación # 1 y 2**

	Las consecuencias indeseables superan claramente las consecuencias deseadas en la mayoría de escenarios	Las consecuencias indeseables superan probablemente las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios	El balance entre consecuencias deseables e indeseables es equilibrado	Las consecuencias deseables superan probablemente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios	Las consecuencias deseables superan claramente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios
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	<p>El grupo elaborador de la guía sugiere que:</p> <p><b>Se recomienda el uso de tromboprofilaxis farmacológica (HBPM de elección) a dosis estándar sobre dosis intermedias en pacientes COVID 19 hospitalizados con riesgo moderado / alto de ETEV</b></p>				
Justificación	<p>Dentro de la fisiopatología del Covid 19 se ha evidenciado que la coagulopatía intravascular diseminada apareció en la mayoría de las muertes, pues la infección viral puede convertirse en sepsis asociada con disfunción de órganos. (Tang, Li, et al., 2020)</p> <p>Varias series sintetizadas en estudios han informado casos de ETEV en pacientes con COVID-19 por lo cual se debe enfatizar el manejo apropiado, ya que puede tener un profundo impacto en el pronóstico. A pesar de que algunos estudios y guías mencionan que no hay estimaciones de las tasas de TEV en el paciente ambulatorio con COVID 19 leve ambulatorios por lo que no definen si estos pacientes deben recibir profilaxis farmacológica para prevenir TVP (McBane et al., 2020). Se ha visto el beneficio de la Heparina de bajo peso molecular en pacientes COVID 19 al tener propiedades antiinflamatorias que pueden ser un beneficio adicional en la infección por COVID 19, donde las citocinas proinflamatorias están marcadamente elevadas. (Guan et al., 2020; Huang et al., 2020; Poterucha et al., 2017)</p> <p>Mientras que el riesgo de ETEV parece ser mayor en pacientes que requieren unidad de cuidados intensivos en comparación con los admitidos en las salas generales, los hallazgos recientes de la autopsia y los datos sobre el momento del diagnóstico de TEV en relación con la hospitalización sugieren claramente que los eventos tromboembólicos también contribuyen a la morbilidad y mortalidad en el paciente ambulatorio.(Langer et al., 2020)</p>				

	<p>En todos los pacientes con COVID-19, el riesgo de TEV debe evaluarse utilizando un modelo de evaluación de riesgos, validado para pacientes ambulatorios. La estratificación debe realizarse junto con evaluación del riesgo de hemorragia durante el curso de COVID-19. Algunos expertos recomiendan la escala de Padua o IMPROVE para pacientes COVID 19 con sintomatología leve, mientras que Caprini para pacientes con trauma o quirúrgicos sospechosos o diagnosticados con COVID-19.</p> <p>Basado en la literatura actual y de acuerdo con documentos de orientación de sociedades médicas, la profilaxis de TEV en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), se indica HBPM en todos los pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, independientemente de la necesidad de hospitalización. Si está indicada la profilaxis farmacológica de TEV, se debe administrar HBPM a dosis estándar en pacientes con alto riesgo de ETEV. En caso de contraindicaciones farmacológicas debe utilizarse medidas físicas (por ejemplo, compresión con medias elásticas).(Langer et al., 2020)</p>
Monitorización y evaluación	<p>La tromboembolia es altamente prevalente en pacientes con COVID-19 y contribuye como una importante causa de muerte. Medidas profilácticas para prevenir su incidencia debe ser implementadas en todos los protocolos teniendo en cuenta el riesgo de hemorragia.(Temgoua et al., 2020)</p> <p>No se debe controlar el nivel de antitrombina, excepto en situaciones específicas (por ejemplo, CIVD, resistencia a la heparina), tiempo de protrombina, nivel de dímero D, recuento de plaquetas, la LDH, ALT y creatinina deben controlarse regularmente, debe sospecharse trombocitopenia inducida por heparina en caso de disminución de recuento de plaquetas o resistencia a la heparina. (Fontana &amp; Robert-ebadi, 2020)</p>
Prioridades para la investigación	<p>Futuros estudios deben determinar datos de incidencia en todos los pacientes con infecciones por COVID-19 para determinar futuras recomendaciones de profilaxis de TEV. Siendo necesario definir el momento de mayor riesgo desde el inicio de la infección en pacientes ambulatorios hasta el momento del desarrollo de TEV, para guiar tanto el momento como la intensidad de tromboprofilaxis. (McBane et al., 2020)</p>
Nivel de recomendación y graduación	<p><i>GRADE: moderado, Clase de Recomendación IIB, Nivel de evidencia: C</i></p>

**Tabla recomendación #3**

Balance de consecuencias marque con x	Las consecuencias indeseables superan claramente las consecuencias deseadas en la mayoría de escenarios	Las consecuencias indeseables superan probablemente las consecuencias deseadas en la mayoría de los escenarios	El balance entre consecuencias deseables e indeseables es equilibrado	Las consecuencias deseables superan probablemente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios	Las consecuencias deseables superan claramente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios
		x			
Tipo de recomendación	Recomendamos NO ofrecer esta opción	Sugerimos NO ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
marque con x			X		
Recomendación	El grupo elaborador de la guía sugiere que: <b>No se recomienda el uso de tromboprofilaxis farmacológica en pacientes COVID 19 ambulatorios con riesgo bajo de ETEV</b>				
Justificación	<p>Pacientes ambulatorios con COVID-19 leve no debe recibir tromboprofilaxis farmacológica, sin embargo se debe indicar mayor movilidad y apropiada hidratación, en particular en presencia de fiebre o vómitos. El ensayo actual OVID evalúa si una dosis profiláctica de enoxaparina reduce la mortalidad y hospitalizaciones en pacientes ambulatorios sintomáticos con COVID-19 en comparación con placebo. Se ha mostrado utilizando el modelo de Padua que el 40% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 tienen un alto riesgo de TEV.(T. Wang et al., 2020b)</p> <p>El instituto Nacional de salud estadounidense en sus recomendaciones de mayo del 2020 sugieren que en pacientes ambulatorios no es necesario el testeo de marcadores de coagulación ni dar profilaxis para eventos trombóticos (Thachil et al., 2020).En caso de que pacientes seleccionados de COVID-19 no ingresados en el hospital recibirán tromboprofilaxis aquellos que particularmente este considerablemente inmovilizado y con factores protrombóticos adicionales. (Kollias &amp; Id, n.d.)</p> <p>La evidencia científica actual no está claramente establecido el riesgo de ETEV en el domicilio en pacientes con la COVID-19, el tratamiento farmacológico y su duración en este contexto están sujetos a las limitaciones de los estudios publicados. La profilaxis farmacológica de pacientes en cuarentena con Covid leve, debe reservarse para aquellos pacientes con movilidad limitada y con comorbilidades significativas. (Bikdeli et al., 2020)</p> <p>Pacientes que se encuentre en su domicilio, con dificultad para la deambulacion, lo que obliga a tener periodos de inmovilización prolongados, se recomienda el uso de</p>				

	<p>enoxaparina sódica de 40 mg (4.000 UI) subcutáneo una sola dosis al día, cuando la función renal es adecuada, en caso de tener un aclaramiento de creatinina de 15-30 ml / min, la dosis recomendada es de 20 mg (2.000UI) sub cutáneo una vez al día. (Baldanti et al., 2020)</p> <p>La tromboprofilaxis en pacientes sin Covid con disminución de la actividad diaria y estilos de vida sedentarios debido a la cuarentena es incierta, se debe aconsejar a estos pacientes que se mantengan activos en casa. (Bikdeli et al., 2020)</p>
Monitorización y evaluación	No aplica
Prioridades para la investigación	En la actualidad existe escasa evidencia científica con respecto a la enfermedad por SARS-CoV-2 y sus complicaciones trombóticas, debido al corto periodo de tiempo desde su descubrimiento. Por ello, se propone e incita a trabajar en nuevas líneas de investigación al respecto.(Baselga et al., 2020)
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 hospitalizados con riesgo de ETEV y sin contraindicación para tromboprofilaxis farmacológica ¿la asociación de tromboprofilaxis mecánica reduce el riesgo de ETEV?

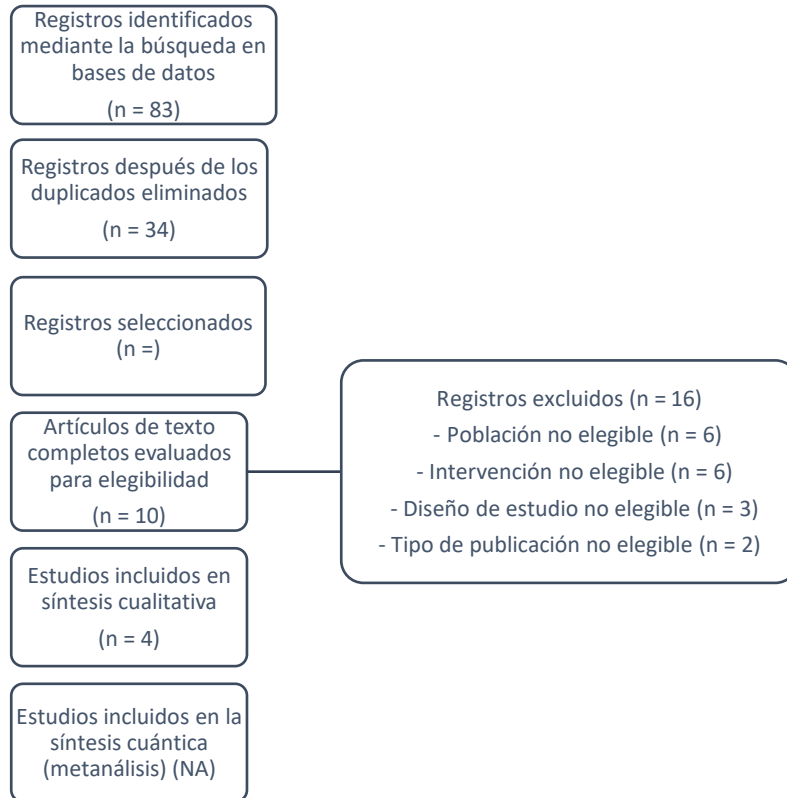
Población	Intervención	Comparación	Outcome (desenlace)
pacientes COVID 19 hospitalizados con riesgo de ETEV y sin contraindicación para tromboprofilaxis farmacológica	tromboprofilaxis farmacológica	Tromboprofilaxis mecánica	tromboprofilaxis de ETEV

### 4.1 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	(Treatment) OR (pharmacologic	AND (Mortality)	0
Tripdatabas e	Abril - Octubre 2020	(coronavirus) AND ((DVT) OR (deep vein thrombosis) OR (PE) OR (pulmonary embolism))	al thromboprophylaxis ) OR (mechanical thromboprophylaxis)		75
Pubmed Health on clinical effectiveness	Abril - Octubre 2020				7

Lilacs	Abril - Octubre 2020				1
--------	----------------------------	--	--	--	---

#### 4.2 Diagrama Prisma



#### 4.3 Tabla de características de los estudios

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	POBLACION DIANA	NUMERO DE PACIENTES	TROMBOPROFILAXIS / ANTICOAGULACIÓN	TVP / EP	DESENLACE
Coppola(Coppola et al., 2020)	OBSERVACIONAL REVISION SISTEMATICA	PACIENTES COVID19	NR	TROMBOPROFILAXIS	EDEV	La tromboprofilaxis mecánica (calcetines elásticos y compresión neumática intermitente) se puede utilizar en pacientes con mayor riesgo y se debe considerar si la profilaxis farmacológica está contraindicada
Langer (Langer et al., 2020)	OBSERVACIONAL TRANSVERSAL ALEMANIA	PACIENTES COVID 19 RIESGO EDEV HOSPITALIZADOS UCI AMBULATORIOS	NR	TROMBOPROFILAXIS	EDEV	Todos los pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, tienen indicación de profilaxis farmacológica de TEV con HBPM independientemente de la necesidad de hospitalización
Fontana (Fontana & Robert-ebadi, 2020)	OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO	PACIENTES COVID 19	81	TROMBOPROFILAXIS	EDEV	La profilaxis mecánica con compresión neumática intermitente debería reservarse para los pacientes con contraindicación para la tromboprofilaxis farmacológica.
Kosior	ESTUDIO PRIMARIO OBSERVACIONAL	PACIENTES COVID 19 HOSPITALIZADOS CRITICOS AMBULATORIOS	NR	TROMBOPROFILAXIS	EDEV	EDEV el 30% de los pacientes con COVID-19 pueden ser asintomático, lo que aumenta el riesgo de muerte. El diagnóstico de EDEV en COVID-19 aumenta la mortalidad 2,5 veces.

\*NR = (No reportado)

#### 4.4 Formulación de recomendaciones

### Tabla recomendación #4

Balance de consecuencias marque con x	Las consecuencias indeseables superan claramente las consecuencias deseadas en la mayoría de escenarios	Las consecuencias indeseables superan probablemente las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios	El balance entre consecuencias deseables e indeseables es equilibrado	Las consecuencias deseables superan probablemente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios	Las consecuencias deseables superan claramente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios	
		x				
Tipo de recomendación	Recomendamos NO ofrecer esta opción	Sugerimos NO ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción		
marque con x			X			
Recomendación	El grupo elaborador de la guía sugiere que: <b>Se recomienda el uso de tromboprofilaxis farmacológica asociado a la mecánica (compresión neumática intermitente de elección) en pacientes COVID 19 hospitalizados (según disponibilidad) para reducir el riesgo de ETEV.</b>					
Justificación	La tasa de TEV informada en las salas generales varían del 5% al 10% de los pacientes con COVID-19. La tromboprofilaxis mecánica (medias elásticas y compresión neumática intermitente) se puede utilizar en pacientes con mayor riesgo y debe considerarse en los casos que la profilaxis farmacológica está contraindicada. Debido al perfil favorable de riesgo-beneficio, todos los pacientes inmovilizados y si no existe contraindicaciones, se deberían implementar la profilaxis mecánica (compresión neumática intermitente). (Coppola et al., 2020)					
Monitorización y evaluación	Los biomarcadores de Coagulación podrían ayudar en la identificación de pacientes en riesgo de complicaciones y mortalidad. La incidencia de tromboembolia venosa los eventos parecen aumentar, especialmente en casos graves COVID-19. (Fontana & Robert-ebadi, 2020)					
Prioridades para la investigación	Desde el brote pandémico de SARS-CoV-2, cada vez hay más pruebas sugieren que los pacientes que padecen COVID-19 tienen un mayor riesgo de eventos trombóticos. La activación de la coagulación relacionada con la sepsis combinado con una alta prevalencia de riesgo trombótico son factores en común que podrían contribuir a este estado protrombótico. (Fontana & Robert-ebadi, 2020)  La profilaxis mecánica con compresión neumática intermitente debería reservarse para los pacientes con contraindicación para la tromboprofilaxis farmacológica.					
Nivel de recomendación y graduación	<i>GRADE: moderado, Clase de Recomendación IIC, Nivel de evidencia: C</i>					

**Tabla recomendación #5**

	Las consecuencias indeseables superan claramente las consecuencias deseadas en la mayoría de escenarios	Las consecuencias indeseables superan probablemente las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios	El balance entre consecuencias deseables e indeseables es equilibrado	Las consecuencias deseables superan probablemente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios	Las consecuencias deseables superan claramente las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios
		x			
Tipo de recomendación	Recomendamos NO ofrecer esta opción	Sugerimos NO ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
marque con x			X		
Recomendación	El grupo elaborador de la guía sugiere que: <b>Se recomienda tromboprofilaxis mecánica (compresión neumática intermitente de elección) cuando la tromboprofilaxis farmacológica está contraindicada en pacientes COVID 19 hospitalizados con riesgo de ETEV.</b>				
Justificación	Basado en la literatura actual y de acuerdo con documentos de orientación de sociedades médicas, la profilaxis de TEV en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), se indica profilaxis farmacológica de TEV con HBPM en todos los pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, independientemente de la necesidad de hospitalización. Si está indicada la profilaxis farmacológica de TEV, se debe administrar HBPM a dosis estándar en pacientes con alto riesgo de ETEV. En caso de contraindicaciones para la anticoagulación, deben utilizarse medidas físicas (por ejemplo, compresión con medias elásticas).(Langer et al., 2020)				
Monitorización y evaluación	Recuento de plaquetas, TP, TTPA, fibrinógeno y dímero D, al menos cada 2-3 días. Útil para evaluar el riesgo de hemorragia y la vigilancia de la CID, que se debe considerar particularmente si existen condiciones clínicas. En pacientes con aumento repentino y / o marcado del dímero D, se debe investigar(Coppola et al., 2020)				
Prioridades para la investigación	Dentro de la escasa evidencia específica que disponemos en la incipiente enfermedad de COVID-19, pero aplicando principios generalizables de contextos clínicos similares, existe un consenso ampliamente recogido en las recomendaciones publicadas por sociedades científicas y protocolos aplicados localmente a nivel hospitalario. (Sociedad Española de Trombosis y hemostasia, 2020)				
Nivel de recomendación y graduación	<i>GRADE: moderado, Clase de Recomendación IIC, Nivel de evidencia: C</i>				

## RESUMEN DE RECOMENDACIONES

- Se recomienda el uso de tromboprofilaxis farmacológica ( HPBM de elección) a todos en pacientes COVID 19 ambulatorios con riesgo moderado / alto de ETEV.
- Se recomienda el uso de tromboprofilaxis farmacológica (HBPM de elección) a dosis estándar sobre dosis intermedias en pacientes COVID 19 hospitalizados con riesgo moderado / alto de ETEV
- No se recomienda el uso de tromboprofilaxis farmacológica en pacientes COVID 19 ambulatorios con riesgo bajo de ETEV
- Se recomienda el uso de tromboprofilaxis farmacológica asociado a la mecánica (compresión neumática intermitente de elección) en pacientes COVID 19 hospitalizados (según disponibilidad) para reducir el riesgo de ETEV.
- Se recomienda tromboprofilaxis mecánica (compresión neumática intermitente de elección) cuando la tromboprofilaxis farmacológica está contraindicada en pacientes COVID 19 hospitalizados con riesgo de ETEV.

## BIBLIOGRAFÍA

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

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

19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013739>
- Fontana, P., & Robert-ebadi, H. (2020). *Risque thrombotique veineux - induit par le SARS-CoV-2: Prévalence , recommandations et perspectives*. May.
- Gauna, M. E., & Bernava, J. L. (2020). *Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC)*. 19, 1-5.
- Gómez, Dra. N. A., V, Dr. A. A. Bielsa., Miralles., D. J. de H., Vargas., Dr. M. F., & 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.
- Kapoor S. (2020). Thromboembolic Events and Role of Point of Care Ultrasound in Hospitalized Covid-19 Patients Needing Intensive Care Unit Admission. *J Intensive Care Med*.
- Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C. S., Morris, T. A., Sood, N., Stevens, S. M., Vintch, J. R. E., Wells, P., Woller, S. C., & Moores, L. (2016a). Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 149(2), 315-352.  
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., Huisman, M., King, C. S., Morris, T. A., Sood, N., Stevens, S. M., Vintch, J. R. E., Wells, P., Woller, S. C., & Moores, L. (2016b). Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 149(2), 315-352.  
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., Meer, N. J. M. Van Der, Arbous, M. S., Gommers, D., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., Paassen, J. Van, Stals, M. A. M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis Research*, xxxx, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
- Klok, F. A., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., van Paassen, J., Stals, M. A. M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020a). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*.  
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>

- Klok, F. A., 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 Effective Thromboprophylaxis*.
- Lillicrap, D. (2020). Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(4), 786-787. <https://doi.org/10.1111/jth.14781>
- Linnemann, B., Bauersachs, R., Grebe, M., Klamroth, R., & Müller, O. (2020). *Venous thromboembolism in patients with COVID- 19 ( SARS- CoV- 2 infection ) – a position paper of the German Society of Angiology ( DGA )*. *19*, 259-263.
- Liu, C., Ma, Y., Su, Z., Zhao, R., Zhao, X., Nie, H. G., Xu, P., Zhu, L., Zhang, M., Li, X., Zhang, X., Matthay, M. A., & Ji, H. L. (2018). Meta-Analysis of Preclinical Studies of Fibrinolytic Therapy for Acute Lung Injury. *Frontiers in immunology*, *9*(August), 1898. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01898>
- Llitjos, J. F., Leclerc, M., Chochois, C., Monsallier, J. M., Ramakers, M., Auvray, M., & Merouani, K. (2020). High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>
- Llitjos, J., Leclerc, M., Chochois, C., Monsallier, J., Ramakers, M., Auvray, M., & Merouani, K. (2020). High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>
- Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., Kucher, N., Studt, J. D., Sacco, C., Alexia, B., Sandri, M. T., & Barco, S. (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, *191*, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
- Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., Ferrazzi, P., Sebastian, T., Kucher, N., Studt, J.-D., Sacco, C., Alexia, B., Sandri, M. T., Barco, S., & Humanitas COVID-19 Task Force. (2020). Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, *191*, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>
- Marietta, M., Ageno, W., Artoni, A., De Candia, E., Gresele, P., Marchetti, M., Marcucci, R., & Tripodi, A. (2020). COVID-19 and haemostasis: A position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISSET). *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., Padnos, L. J., Rivera, C. E., Flo, G. L., Shamoun, F. E., Silvers, S. M., Nayfeh, T., ... Murad, M. H. (2020). Anticoagulation in COVID-19: A

- Systematic Review, Meta-Analysis and Rapid Guidance From The Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proceedings*. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.030>
- McBane RD II et al. (2020). Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis and Rapid Guidance From The Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proceedings*.
- Medcalf, R. L., Keragala, C. B., & Myles, P. S. (2020). Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(9), 2118-2122. <https://doi.org/10.1111/jth.14960>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, *395*(10229), 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Middeldorp S. (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*.
- Middeldorp, S., Coppens, M., Haaps, T. F. van, Foppen, M., Vlaar, A. P., Müller, M. C. A., Bouman, C. C. S., Beenen, L. F. M., Kootte, R. S., Heijmans, J., Smits, L. P., Bonta, P. I., & Es, N. van. (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *18*(8), 1995-2002. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
- Middeldorp, S., Coppens, M., van Haaps, T. F., Foppen, M., Vlaar, A. P., Müller, M. C. A., Bouman, C. C. S., Beenen, L. F. M., Kootte, R. S., Heijmans, J., Smits, L. P., Bonta, P. I., & van Es, N. (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 0-2. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
- Moore, L. K., Tritschler, T., Brosnahan, S., Carrier, M., Collen, J. F., Doerschug, K., Holley, A. B., Jimenez, D., Gal, G. L., Rali, P., & Wells, P. (2020). Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*, *158*(3), 1143-1163. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
- Moore, L. K., Tritschler, T., Brosnahan, S., Carrier, M., Collen, J. F., Doerschug, K., Holley, A. B., Jimenez, D., Le Gal, G., Rali, P., & Wells, P. (2020). Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, *158*(3), 1143-1163. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
- Moore, L. K., Tritschler, T., Brosnahan, S., Carrier, M., Collen, J. F., Doerschug, K., Holley, A. B., Jimenez, D., LeGal, G., Rali, P., & Wells, P. (2020). Prevention, diagnosis and treatment of venous thromboembolism in patients with COVID-19: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, June. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
- Moore LK. (2020). Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*.
- Nopp, S., Moik, F., Jilma, B., Pabinger, I., & Ay, C. (2020). Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, *4*(7), 1178-1191. <https://doi.org/10.1002/rth2.12439>
- Obi AT. (2020). Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*.
- Oudkerk, M., Büller, H. R., Kuijpers, D., van Es, N., Oudkerk, S. F., McLoud, T. C., Gommers, D., van Dissel, J., ten Cate, H., & van Beek, E. J. (2020). Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*, 201629. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>
- Poterucha, T. J., Libby, P., & Goldhaber, S. Z. (2017). More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thrombosis and Haemostasis*, *117*(3), 437-444. <https://doi.org/10.1160/TH16-08-0620>
- Ren, B., Yan, F., Deng, Z., Zhang, S., Xiao, L., Wu, M., & Cai, L. (2020). Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients With Severe

- COVID-19 in Wuhan. *Circulation*, 142(2), 181-183.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047407>
- Righini, M., Galanaud, J.-P., Gueneguez, H., Brisot, D., Diard, A., Faisse, P., Barrellier, M.-T., Hamel-Desnos, C., Jurus, C., Pichot, O., Martin, M., Mazzolai, L., Choquenot, C., Accassat, S., Robert-Ebadi, H., Carrier, M., Le Gal, G., Mermillod, B., Laroche, J.-P., ... Quere, I. (2016). Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Haematology*, 3(12), e556-e562. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30131-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30131-4)
- Rojas-Zumarán, V., Walttuoni-Picón, E., Lozada-Díaz, R., Tapia-Quispe, J. L., & Cruz-Gonzales, G. (2020). COVID-19: El enigma de los caminantes asintomáticos. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 67(1), 59-60.  
<https://doi.org/10.35366/93852>
- Roncon, L., Zuin, M., & Zoncin, P. (2020). Fibrinolysis in COVID-19 patients with hemodynamic unstable acute pulmonary embolism: Yes or no? *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(1), 221-222. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02131-6>
- Russo V et al. (2020). Clinical impact of pre-admission antithrombotic therapy in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter observational study. *Pharmacological Research*. [https://doi.org/\[DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104965\]](https://doi.org/[DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104965])
- San Norberto EM et al. (2020). Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en la era COVID-19. Recomendaciones del capítulo español de Flebología y Linfología de la SEACV. *Angiología* 2020;72(4):186-197. *Angiología*.
- Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Sirotti, S., Marotto, D., Ardizzone, S., Rizzardini, G., Antinori, S., & Galli, M. (2020). COVID-19, cytokines and immunosuppression: What can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clinical and experimental rheumatology*, 38(2), 337-342.
- Siang, C., Syed, K., & Hasan, S. (2020). Pharmacologic therapeutic options for thromboprophylaxis in COVID - 19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 10(0123456789), 95-96. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02200-w>
- Sociedad Española de Trombosis y hemostasia. (2020). Recomendaciones De Tromboprofilaxis Y Tratamiento Antitrombótico En Pacientes conCOVID-19. *Sociedad Española de trombosis y hemostasia*.
- Spyropoulos, A. C., Levy, J. H., Ageno, W., Connors, J. M., Hunt, B. J., Iba, T., Levi, M., Samama, C. M., Thachil, J., Giannis, D., Douketis, J. D., & Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis, Haemostasis+. (2020). Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 0-2.  
<https://doi.org/10.1111/jth.14929>
- Spyropoulos, A. C., Lipardi, C., Xu, J., Peluso, C., Spiro, T. E., De Sanctis, Y., Barnathan, E. S., & Raskob, G. E. (2020). Modified IMPROVE VTE Risk Score and Elevated D-Dimer Identify a High Venous Thromboembolism Risk in Acutely Ill Medical Population for Extended Thromboprophylaxis. *TH Open*, 04(01), e59-e65.  
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1705137>
- Stessel, B., Vanvuchelen, C., Bruckers, L., Geebelen, L., Callebaut, I., Vandenbrande, J., Pellens, B., Tornout, M. V., Ory, J.-P., Halem, K. van, Messiaen, P., Herbots, L., Ramaekers, D., & Dubois, J. (2020). Impact of implementation of an individualised thromboprophylaxis protocol in critically ill ICU patients with COVID-19: A longitudinal controlled before-after study. *Thrombosis Research*, 194, 209-215.  
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.038>
- Tal, S., Spectre, G., Kornowski, R., & Perl, L. (2020). Venous Thromboembolism Complicated with COVID-19: What Do We Know So Far? *Acta Haematologica*, 1-8.  
<https://doi.org/10.1159/000508233>
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020a). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with

- coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, March, 1-6.  
<https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020b). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.  
<https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020c). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 18(5), 1094-1099.  
<https://doi.org/10.1111/jth.14817>
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Temgoua, M. N., Kuate, L. M., Ngatchou, W., Sibetcheu, A., Toupendi, Z. N., Ossa, A., & Kingue, S. (2020). *Supplement article Letter to the editors Thromboembolic risks in patients with COVID-19: Major concern to consider in our management*. 35(Supp 2), 80-81. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.35.2.22945>
- Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., & Iba, T. (2020a). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, March, 1023-1026.  
<https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., & Iba, T. (2020b). ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 18(5), 1023-1026.  
<https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- This, B., Covid-, F., Emerging, V. T. E., Klok, L., Icu, D., & Covid-, I. C. U. (2020). *BTS Guidance on Venous Thromboembolic Disease in patients with COVID-19 Updated 4 May 2020*. May, 1-7.
- Vivas, D., Roldán, V., Esteve-Pastor, M. A., Roldán, I., Tello-Montoliu, A., Ruiz-Nodar, J. M., Cosín-Sales, J., María Gámez, J., Consuegra, L., Luis Ferreira, J., Marín, F., Arrarte, V., Anguita, M., Cequier, Á., & Pérez-Villacastín, J. (2020). Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Revista Española de Cardiología*. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.006>
- Wan, S., Xiang, Y., Fang, W., Zheng, Y., Li, B., Hu, Y., Lang, C., Huang, D., Sun, Q., Xiong, Y., Huang, X., Lv, J., Luo, Y., Shen, L., Yang, H., Huang, G., & Yang, R. (2020). Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 797-806. <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>
- Wang, R., Pan, M., Zhang, X., Han, M., Fan, X., Zhao, F., Miao, M., Xu, J., Guan, M., Deng, X., Chen, X., & Shen, L. (2020). Epidemiological and clinical features of 125 Hospitalized Patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China. *International Journal of Infectious Diseases*, 95, 421-428. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.070>
- Wang, T., Chen, R., Liu, C., Liang, W., Guan, W., Tang, R., Tang, C., Zhang, N., Zhong, N., & Li, S. (2020a). Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *The Lancet Haematology*, 7(5), e362-e363.  
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30109-5)
- Wang, T., Chen, R., Liu, C., Liang, W., Guan, W., Tang, R., Tang, C., Zhang, N., Zhong, N., & Li, S. (2020b). Comment Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *The Lancet Haematology*, 2019(20), 2019-2020. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30109-5)
- Whyte, C. S., Morrow, G. B., Mitchell, J. L., Chowdary, P., & Mutch, N. J. (2020). Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(7), 1548-1555. <https://doi.org/10.1111/jth.14872>

- Wright, F. L., Vogler, T. O., Moore, E. E., Moore, H. B., Wohlaer, M. V., Urban, S., Nydam, T. L., Moore, P. K., & McIntyre, R. C. (2020). Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Surgeons*, 231(2), 193-203.e1.  
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>
- Xie, Y., Wang, X., Yang, P., & Zhang, S. (2020). COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), e200067.  
<https://doi.org/10.1148/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., Gerotziapas, G., Zhang, Z., Wan, J., Liu, P., Elalamy, I., & Wang, C. (2020). Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thrombosis and haemostasis*. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710019>
- Zhang L. (2020). Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*.
- Zhang Li, Feng Xiaokai, Zhang Danqing, Jiang Chunguo, Mei Heng, Wang Jing, Zhang Cuihong, Li Hong, Xia Xiaoling, Kong Shuangshuang, Liao Jia, Jia Huijun, Pang Xueqin, Song Yue, Tian Ying, Wang Bin, Wu Chun, Yuan Hongliang, Zhang Yongxing, ... Xie Mingxing. (2020). Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *Circulation*, 142(2), 114-128.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>



**AGREE**  
REPORTING CHECKLIST

### AGREE Reporting Checklist 2016

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

CHECKLIST ITEM AND DESCRIPTION	REPORTING CRITERIA	Page #
<b>DOMAIN 1: SCOPE AND PURPOSE</b>		
<b>1. OBJECTIVES</b> <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
<b>2. QUESTIONS</b> <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
<b>3. POPULATION</b> <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
<b>DOMAIN 2: STAKEHOLDER INVOLVEMENT</b>		
<b>4. GROUP MEMBERSHIP</b> <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
<b>5. TARGET POPULATION PREFERENCES AND VIEWS</b> <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
<b>6. TARGET USERS</b> <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

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

<p><b>13. EXTERNAL REVIEW</b> <i>Report the methodology used to conduct the external review.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><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)</li> <li><input type="checkbox"/> Methods taken to undertake the external review (e.g., rating scale, open-ended questions)</li> <li><input type="checkbox"/> Description of the external reviewers (e.g., number, type of reviewers, affiliations)</li> <li><input type="checkbox"/> Outcomes/information gathered from the external review (e.g., summary of key findings)</li> <li><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)</li> </ul>	
<p><b>14. UPDATING PROCEDURE</b> <i>Describe the procedure for updating the guideline.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> A statement that the guideline will be updated</li> <li><input type="checkbox"/> Explicit time interval or explicit criteria to guide decisions about when an update will occur</li> <li><input type="checkbox"/> Methodology for the updating procedure</li> </ul>	
<b>DOMAIN 4: CLARITY OF PRESENTATION</b>		
<p><b>15. SPECIFIC AND UNAMBIGUOUS RECOMMENDATIONS</b> <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"> <li><input checked="" type="checkbox"/> A statement of the recommended action</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Intent or purpose of the recommended action (e.g., to improve quality of life, to decrease side effects)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Relevant population (e.g., patients, public)</li> <li><input type="checkbox"/> Caveats or qualifying statements, if relevant (e.g., patients or conditions for whom the recommendations would not apply)</li> <li><input type="checkbox"/> If there is uncertainty about the best care option(s), the uncertainty should be stated in the guideline</li> </ul>	pag 52-69
<p><b>16. MANAGEMENT OPTIONS</b> <i>Describe the different options for managing the condition or health issue.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Description of management options</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Population or clinical situation most appropriate to each option</li> </ul>	pag 26
<p><b>17. IDENTIFIABLE KEY RECOMMENDATIONS</b> <i>Present the key recommendations so that they are easy to identify.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Recommendations in a summarized box, typed in bold, underlined, or presented as flow charts or algorithms</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Specific recommendations grouped together in one section</li> </ul>	pag 49-51
<b>DOMAIN 5: APPLICABILITY</b>		
<p><b>18. FACILITATORS AND BARRIERS TO APPLICATION</b> <i>Describe the facilitators and barriers to the guideline's application.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Types of facilitators and barriers that were considered</li> <li><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)</li> <li><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</li> </ul>	pag 52

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

ANEXO PRISMA 2009 CHECK LIST.



Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Pag 1
<b>ABSTRACT</b>			
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.	
<b>INTRODUCTION</b>			
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
<b>METHODS</b>			
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 <sup>2</sup> ) 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.	-----
<b>RESULTS</b>			
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).	----
<b>DISCUSSION</b>			
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
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	Pag 14

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

FORMULARIO PARA LA REVISIÓN INTERNA DIRIGIDO A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

**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 <sub>2</sub> , <93%	Necesidad de ventilación mecánica
Tos ocasional	Rx con signos de neumonía	Pao <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub> menos 300	Shock, Daño multiorgánico

FUENTE: Hongliu, C., Yu, ve cHEN, Zuobing, C., Qiang, F., Weili, H., Jianping, H. S. L., Tong, L., Xiaoyang, L., Tingting, Q., Yihong, S., SHENGJifang, & Huafen, W. (2020). Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Compiled According to Clinical Experience. First 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
<b>INTERPRETACIÓN</b>	
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
<b>INTERPRETACIÓN</b> <b>PUNTAJE &lt; 2 BAJA PROBABILIDAD</b> <b>PUNTAJE 2-6 MEDIANA PROBABILIDAD</b> <b>PUNTAJE MAYOR A 6 ALTA PROBABILIDAD</b>	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabla No. 7:** Contraindicaciones para anticoagulación

<b>Absolutas</b>	<b>Relativas</b>
Diátesis hemorrágica grave	Retinopatía hemorrágica
Procesos hemorrágicos activos: úlcera gastroduodenal sangrante, neoplasia ulcerada	Úlcus gastroduodenal activo
Hipertensión arterial grave no controlada	Mala absorción intestinal
Hemorragia intracraneal reciente	Alcoholismo activo
Aneurisma intracerebral	Imposibilidad de seguir el tratamiento correctamente

Gestación: primer y tercer trimestre	Epilepsia
	Derrame pericárdico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dosis según función renal	ClCr > 30mL/min	ClCr < 30mL/min
Enoxaparina	1mg/kg/12h s.c.	1mg/kg/24h s.c.

<b>Bemiparina</b>	115 UI/kg/24h s.c.	85 UI/kg/24h s.c.
<b>Dalteparina</b>	200 UI/kg/24h s.c	No recomendado
<b>Nadroparina</b>	171 UI/kg/24h s.c. Reducción 25-30% si aclaramiento 50- 30mL/min	No recomendado
<b>Tinzaparina</b>	175 UI/kg/24h s.c.	No recomendado

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

**Tabla No. 15:** Dosis de anticoagulación de Fondaparinux.

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

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

**Tabla No. 16:** Contraindicaciones para fibrinólisis

<b>ABSOLUTAS</b>	<b>RELATIVAS</b>
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

