



## **PICO Questions and DELPHI Methodology for the Management of Venous Thromboembolism Associated with COVID-19**

**Antoni Riera-Mestre  
Luis Jara-Palomares  
Ramón Lecumberri  
Javier Trujillo-Santos  
Enric Grau  
Angeles Blanco-Molina  
Ana Piera Carbonell  
Sonia Jiménez  
Manuel Frías Vargas  
Mari Paz Fuset  
Sergi Bellmunt-Montoya  
Manuel Monreal  
David Jiménez**

**on behalf of the Covilax Project.  
Viruses. 2021;13(11)2128.**



# 1. METODOLOGÍA

**COVILAX** (enfermedad por coronavirus de 2019 [**COVID-19**] y tromboprofilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa [ETV]) es un consenso multidisciplinar entre expertos en el manejo de pacientes con ETV. El **objetivo principal** del proyecto fue consensuar aspectos sobre la tromboprofilaxis, el diagnóstico y el tratamiento de la ETV, en pacientes con COVID-19 en distintas situaciones clínicas, especialmente respecto al uso de fármacos anticoagulantes.

Se trata de un estudio basado en la redacción de las preguntas clínicas **PICO** (*Patient, Intervention, Comparison, Outcomes*), analizadas mediante la metodología estructurada **DELPHI**, que recoge sistemáticamente juicios de expertos sobre un problema concreto y construye un consenso general de grupo, permitiendo así la transformación de las opiniones individuales de los expertos a un juicio colectivo de mayor valor, mediante retroalimentación.

Esta retroalimentación de las opiniones de todos los expertos se realizó de forma continua, gracias a la plataforma Within3 (<https://www.within3.com/>), con acceso 24 horas/7 días mediante clave individual.

Se diseñaron dos grupos de expertos: **asesores** y **discusores**. El proyecto se diseñó en cuatro fases:

- **Fase 1:** el grupo asesor (ARM, MF, RL, SJ, MM, DJ) definió los dominios y las preguntas PICO a abordar.
- **Fase 2:** el grupo discusor (JT, SB, LJP, EG MPF, MAB, AP) debatió y respondió las preguntas PICO.
- **Fase 3:** el grupo asesor debatió sobre las respuestas elaboradas por el grupo discusor y, tras diversas rondas de retroalimentación (DELPHI), redactó una propuesta de respuesta para cada pregunta PICO.
- **Fase 4:** los 13 miembros del panel expresaron su conformidad o disconformidad con las respuestas a las preguntas PICO redactadas, anotándose el grado de acuerdo.

El término **tromboprofilaxis farmacológica a dosis estándar** se utilizó para referirse a las dosis habituales de las distintas heparinas de bajo peso molecular (HBPM) para tromboprofilaxis de acuerdo con la ficha técnica, para diferenciarlo de las denominadas **dosis intermedias** o de la **anticoagulación terapéutica**.

Las preguntas PICO se elaboraron alrededor de **cuatro dominios**, que se consideraron prioritarios en el manejo de los pacientes con COVID-19. Estos fueron:



Para la redacción de las respuestas, el panel utilizó los términos “**se recomienda**” o “**se sugiere**”, en función de que la fuerza de la recomendación fuera fuerte o débil, respectivamente. Además, se consensuaron inicialmente **dos recomendaciones generales**:

- 1 Se recomienda realizar un **ajuste de la dosis de HBPM en los pacientes obesos y con insuficiencia renal**:
  - En los pacientes con **obesidad**, el ajuste se haría de acuerdo con distintas recomendaciones (donde se definía la obesidad como un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> o peso superior a 100 kg).
  - En los pacientes con **insuficiencia renal**, definida por un filtrado glomerular menor de 30 mL/min, se debe emplear la dosis recomendada en cada una de las fichas técnicas de las distintas HBPM.
  
- 2 Se recomienda evaluar el **riesgo hemorrágico** de forma individualizada en todos los pacientes con COVID-19 antes de iniciar cualquier tratamiento anticoagulante, aunque no hubo acuerdo sobre la forma de graduar dicho riesgo. Sin embargo, sí se definieron unos **factores de riesgo hemorrágico** en relación con la terapia anticoagulante:
  - Edad avanzada (especialmente >75 años).
  - Sangrado reciente (si no está relacionado con causa reversible o tratable).
  - Cirugía reciente.
  - Cáncer activo.
  - Anemia.
  - Trombocitopenia (especialmente <50.000/μL).
  - Ictus previo, sea hemorrágico o isquémico.
  - Insuficiencia renal.
  - Insuficiencia hepática.
  - Tratamiento concomitante con antiagregantes o antiinflamatorios no esteroideos.

# 2. PREGUNTAS PICO Y RESPUESTAS DE ACUERDO A LA METODOLOGÍA DELPHI



## DOMINIO 1:

TROMBOPROFILAXIS EN EL PACIENTE CON COVID-19 SIN INGRESO HOSPITALARIO

**PICO 1:** *¿Qué pacientes con COVID-19 sin criterios de ingreso deberían recibir tromboprolifaxis farmacológica a dosis estándar?*

- P:** pacientes con COVID-19 sin criterios de ingreso.
- I:** tromboprolifaxis farmacológica a dosis estándar.
- C:** recomendar la movilización (evitar el sedentarismo), pero sin tromboprolifaxis farmacológica.
- O:** ETV sintomática.

### Recomendación:

1. Se recomienda no administrar tromboprolifaxis farmacológica a la mayoría de pacientes con COVID-19 sin indicación de ingreso hospitalario.
2. Se sugiere administrar tromboprolifaxis a dosis estándar a los pacientes con COVID-19 sintomática, sin indicación de ingreso, que presenten alguno de los siguientes **factores de riesgo para ETV:**
  - Obesidad.
  - Antecedentes familiares o personales de ETV.
  - Cáncer activo o bajo tratamiento.
  - Embarazo/puerperio/tratamiento hormonal con estrógenos.
  - Antecedente reciente (<1 mes) de:
    - Cirugía mayor.
    - Inmovilización prolongada ( $\geq 3$  días) por enfermedad médica aguda.
  - Trombofilia hereditaria (factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina, déficits de proteínas C, S o antitrombina III) o adquirida (síndrome antifosfolipídico).

**Consenso: 13/13**

### Comentario:

A la espera de nuevos ensayos clínicos (NCT04400799, NCT04492254), no existe evidencia suficiente para recomendar el uso masivo de tromboprolifaxis en estos pacientes. Sin embargo, dado el riesgo de ETV de los pacientes con COVID-19, se sugiere tromboprolifaxis a dosis estándar en aquellos pacientes sin criterios de ingreso en los que coexistan factores de riesgo de ETV.



## **DOMINIO 2:** **TROMBOPROFILAXIS EN EL PACIENTE INGRESADO POR COVID-19**

**PICO 2:** *En los pacientes que requieren hospitalización por COVID-19 y que recibían anticoagulación con anticoagulantes orales antes del ingreso, ¿debemos sustituirlos por HBPM?*

- P:** pacientes ingresados por COVID-19 en planta convencional que recibían tratamiento anticoagulante oral previo.
- I:** HBPM a dosis anticoagulante.
- C:** mantener el mismo tratamiento anticoagulante oral previo al ingreso.
- O:** el mismo objetivo de la anticoagulación oral (prevenir trombosis arterial o venosa).

### **Recomendación:**

1. En la mayoría de pacientes que requieren hospitalización por COVID-19 y que recibían anticoagulantes orales antes del ingreso, se recomienda sustituirlos por HBPM a dosis terapéuticas.
2. Se sugiere mantener el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a los pacientes con prótesis valvulares metálicas que requieren hospitalización por COVID-19, si la situación clínica lo permite.

### **Consenso: 13/13**

#### **Comentario:**

Los pacientes hospitalizados por COVID-19 reciben tratamientos que pueden alterar el efecto de los anticoagulantes orales. El uso de HBPM minimiza el riesgo de interacciones y facilita la realización de procedimientos invasivos. En pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas, no existe evidencia que apoye el uso de fármacos no AVK, aunque la terapia puente con HBPM o heparina no fraccionada pueda ser necesaria en los pacientes inestables clínicamente.

**PICO 3:** *¿Cuál es la dosis óptima de HBPM para la mayoría de pacientes con COVID-19 hospitalizados en planta convencional?*

- P:** pacientes ingresados por COVID-19 en planta de hospitalización.
- I:** HBPM a dosis intermedias o terapéuticas.
- C:** trombopprofilaxis farmacológica a dosis estándar.
- O:** ETV sintomática/necesidad de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), intubación orotraqueal (IOT) y oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)/mortalidad/sangrado mayor.

### **Recomendación:**

Se sugiere administrar trombopprofilaxis con HBPM a dosis estándar (frente a anticoagulación terapéutica) a los pacientes hospitalizados en planta por COVID-19, salvo contraindicación para su uso.

### **Consenso: 13/13**

#### **Comentario:**

Un estudio multiplataforma que comparaba el uso de trombopprofilaxis a dosis estándar y dosis anticoagulantes en pacientes no críticos detectó un 4% de beneficio de requerir soporte vital a los 21 días. El riesgo de sangrado mayor fue

del 0,9% (9/1.047) y del 1,9% (22/1.180), respectivamente. El ensayo HEP-COVID detectó una reducción de trombosis (arterial o venosa) o mortalidad a 30 días (riesgo relativo de 0,68; intervalo de confianza del 95%, 0,49-0,96). Los ensayos ACTION y RAPID no detectaron beneficio de la anticoagulación respecto a la dosis estándar.

**PICO 4: ¿Cuál es la dosis óptima de HBPM para la mayoría de pacientes con COVID-19 ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI)?**

**P:** pacientes ingresados por COVID-19 en la UCI.

**I:** HBPM a dosis intermedias o terapéuticas.

**C:** trombotrombolisis farmacológica a dosis estándar.

**O:** ETV sintomática/necesidad de VMNI-IOT-ECMO/mortalidad/sangrado mayor.

**Recomendación:**

1. Se recomienda administrar trombotrombolisis con dosis estándar de HBPM (frente a dosis intermedias o terapéuticas) a los pacientes con COVID-19 que requieren ingreso en la UCI, salvo contraindicación para su uso.
2. Se recomienda mantener un alto índice de sospecha de ETV en los pacientes ingresados en la UCI por COVID-19, particularmente cuando se produce un empeoramiento clínico sin causa alternativa evidente.

**Consenso: 12/13**

**Comentario:**

Todos los ensayos clínicos realizados en el paciente crítico con COVID-19 apuntan en la misma dirección: no se ha detectado beneficio de dosis de HBPM superiores a las estándar. A pesar de ello, en caso de no poder realizar pruebas de imagen para confirmar un episodio de ETV, se podría considerar la anticoagulación, una vez considerado el riesgo de sangrado.





### **DOMINIO 3:** **DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ETV EN EL PACIENTE INGRESADO POR COVID-19**

**PICO 5:** *¿Cuál es el significado de valores elevados de niveles de dímero D en el paciente hospitalizado por COVID-19?*

- P:** pacientes ingresados por COVID-19.
- I:** ¿tiene otras utilidades (diagnósticas o terapéuticas) el dímero D en este contexto?
- C:** seguir utilizando el dímero D en el contexto de sospecha clínica baja por su elevado valor predictivo negativo.
- O:** ETV sintomática/gravedad de la COVID-19/mortalidad.

#### **Recomendación:**

1. Se recomienda no solicitar rutinariamente una determinación de dímero D a los pacientes hospitalizados por COVID-19 para seleccionar a aquellos en los que se debe sospechar una ETV, o como parte del algoritmo diagnóstico ante la sospecha clínica para descartar o confirmar un evento de ETV.
2. Se recomienda no usar los niveles de dímero D para seleccionar la intensidad de la tromboprofilaxis con HBPM en los pacientes que requieren ingreso por COVID-19.

**Consenso: 13/13**

#### **Comentario:**

La elevación del dímero D en los pacientes con COVID-19 es debida al estado inflamatorio y de hipercoagulabilidad, y se ha relacionado con peor pronóstico y ETV. A pesar de ello, no se ha definido un punto de corte unánime para el diagnóstico de ETV únicamente con el dímero D y tampoco permite de forma aislada modificar el tratamiento antitrombótico.



### **DOMINIO 4:** **SEGUIMIENTO AL ALTA HOSPITALARIA DEL PACIENTE INGRESADO POR COVID-19 CON Y SIN EVENTO DE ETV**

**PICO 6:** *¿A qué pacientes sin ETV indicaría tromboprofilaxis farmacológica a dosis estándar de forma extendida tras el alta hospitalaria por COVID-19?*

- P:** pacientes sin ETV durante el ingreso por COVID-19 al alta hospitalaria.
- I:** tromboprofilaxis extendida al alta.
- C:** tromboprofilaxis solo durante el ingreso.
- O:** ETV sintomática/sangrado mayor/mortalidad global.

#### **Recomendación:**

1. Se recomienda suspender la tromboprofilaxis farmacológica a la mayoría de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el momento del alta hospitalaria, siempre que hayan cumplido un mínimo de seis días de tromboprofilaxis.
2. Se sugiere extender la tromboprofilaxis con dosis estándar de HBPM tras el alta hospitalaria a aquellos pacientes con **factores de riesgo para ETV**.

**Consenso: 12/13****Comentario:**

No existe evidencia sólida que apoye el uso rutinario de la tromboprofilaxis tras el alta hospitalaria. Sin embargo, y a la espera de nuevos ensayos clínicos (NCT046500871, NCT04662684), dado el riesgo de ETV de los pacientes con COVID-19, se sugiere tromboprofilaxis extendida tras el alta cuando coexistan algunos de los siguientes **factores de riesgo de ETV**:

- Obesidad.
- Antecedentes familiares o personales de ETV.
- Cáncer activo o bajo tratamiento.
- Embarazo/puerperio/tratamiento hormonal con estrógenos.
- Antecedente reciente (<1 mes) de:
  - Cirugía mayor.
  - Inmovilización prolongada ( $\geq 3$  días) por enfermedad médica aguda.
- Trombofilia hereditaria (factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina, déficits de proteínas C, S o antitrombina III) o adquirida (síndrome antifosfolipídico).

**PICO 7: ¿Cuál es la duración ideal del tratamiento anticoagulante para el paciente que sufre una ETV secundaria a la COVID-19?**

**P:** pacientes que padecen una ETV (trombosis venosa profunda proximal y/o tromboembolismo pulmonar) secundaria a la COVID-19 durante el ingreso.

**I:** tratamiento anticoagulante extendido (más allá de los tres primeros meses).

**C:** tratamiento anticoagulante durante tres meses.

**O:** ETV recurrente sintomática/sangrado mayor/sangrado no mayor clínicamente relevante/mortalidad global.

**Recomendación:**

1. Se recomienda suspender el tratamiento anticoagulante a los 3 meses a la mayoría de los pacientes que han sufrido una ETV secundaria a la COVID-19.
2. Se sugiere valorar la extensión del tratamiento anticoagulante más allá de los tres primeros meses en los pacientes con síntomas respiratorios asociados a COVID-19 persistente, particularmente en presencia de marcadores inflamatorios persistentemente elevados.

**Consenso: 13/13****Comentario:**

El riesgo de recurrencia es bajo en los episodios de ETV asociados a un factor mayor de riesgo transitorio, como es el ingreso por COVID-19, recomendándose una duración del tratamiento anticoagulante de tres meses para la ETV secundaria a la COVID-19.



---

# 3. CONCLUSIONES

- La combinación de preguntas PICO y metodología DELPHI, ha permitido llegar a un consenso entre expertos en el manejo de la ETV sobre situaciones controvertidas respecto al uso de la anticoagulación en los pacientes con COVID-19.
- Esta metodología permite la transformación de opiniones individuales de expertos sobre aspectos complejos, de los que existe escasa literatura y con resultados dispares, a un juicio colectivo de mayor valor.



# 4 ● BIBLIOGRAFÍA

- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, *et al.* GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719-25.
- Blaschke SM, Lambert SD, Livingston PM, Aranda S, Boltong A, Schofield P, *et al.* Identifying priorities for cancer caregiver interventions: protocol for a three-round modified Delphi study. *BMJ Open.* 2019;9(2):e024725.
- Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (CIMA). [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- García DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Supl):e245-435.
- Graham B, Regehr G, Wright JG. Delphi as a method to establish consensus for diagnostic criteria. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:1150-6.
- Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Supl):110S-2S.
- Milinis K, Thapar A, Shalhoub J, Davies AH. Antithrombotic Therapy Following Venous Stenting: International Delphi Consensus. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(4):537-44.
- Miranda S, Le Cam-Duchez V, Benichou J, Donnadiou N, Barbay V, Le Besnerais M, *et al.* Adjusted value of thromboprophylaxis in hospitalized obese patients: A comparative study of two regimens of enoxaparin: The ITOHENOX study. *Thromb Res.* 2017;155:1-5.

## PICO 1

- González-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, Zavala N, Gutiérrez O, Vargas A, *et al.* Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: A randomized controlled trial. *Thromb Haemost.* 2021;121(7):944-54.

## PICO 2

- Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern Emerg Med.* 2020;15(5):751-3.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, *et al.* 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2021:ehab395.

## PICO 3

- ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, *et al.* Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790-802.
- European Society of Cardiology. Systemic Anticoagulation with Full Dose LMWH vs. Prophylactic or Intermediate Dose Heparins in High Risk Hospitalized COVID-19 Patients (HEP-COVID) Trial. Primary Results. [Internet]. En: ESC Congress 2021. Disponible en: <https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress>
- Lopes RD, De Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, *et al.* Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): An open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397(10291):2253-63.

- Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB, Ní Áinle F, *et al.* Heparin for moderately ill patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021.07.08.21259351.

#### PICO 4

- European Society of Cardiology. Systemic Anticoagulation with Full Dose LMWH vs. Prophylactic or Intermediate Dose Heparins in High Risk Hospitalized COVID-19 Patients (HEP-COVID) Trial. Primary Results. [Internet]. En: ESC Congress 2021. Disponible en: <https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress>
- INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, *et al.* Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment, or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: The inspiration randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(16):1620-30.
- Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, *et al.* Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2021;19(9):2225-34.
- REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, *et al.* Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-89.

#### PICO 5

- Cerdà P, Ribas J, Iriarte A, Mora-Luján JM, Torres R, Del Río B, *et al.* Blood test dynamics in hospitalized COVID-19 patients: Potential utility of D-dimer for pulmonary embolism diagnosis. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243533.
- García-Cervera C, Giner-Galvañ V, Wikman-Jorgensen P, Laureiro J, Rubio-Rivas M, Gurjian Arena A, *et al.* Estimation of Admission D-dimer Cut-off Value to Predict Venous Thrombotic Events in Hospitalized COVID-19 Patients: Analysis of the SEMI-COVID-19 Registry. *J Gen Intern Med*. 2021;36(11):3478-86.
- Zhan H, Chen H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li H, Li Y. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211010976.

#### PICO 6

- Leentjens J, Van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol*. 2021;8(7):e524-33.
- Zayed Y, Kheiri B, Barbarawi M, Banifadel M, Abdalla A, Chahine A, *et al.* Extended duration of thromboprophylaxis for medically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intern Med J*. 2020;50:192-9.

#### PICO 7

- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jiménez D, Bounameaux H, *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-52.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3):1901647.



# Proyecto COVILAX

ETV y COVID-19:  
abordaje multidisciplinar



MAT-ES-2200 546-V2.0-febrero-2022