

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 tromboprofiliLAXis de la enfermedad tromboembólica venosa [ETV]) es un consenso multidisciplinar entre expertos en el manejo de pacientes con ETV. El **objetivo principal** fue consensuar aspectos sobre la tromboprofiliaxis, 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 metodología **DELPHI** (retroalimentación que permite la transformación de opiniones individuales de expertos a un juicio colectivo de mayor valor). Se diseñaron dos grupos de expertos: **asesores** (seis) y **discusores** (siete). Las preguntas PICO se elaboraron alrededor de **cuatro dominios** que se consideraron prioritarios en el manejo de los pacientes con COVID-19.

El término **tromboprofiliaxis farmacológica a dosis estándar** se utilizó para referirse a las dosis habituales de las distintas heparinas de bajo peso molecular (HBPM) para tromboprofiliaxis de acuerdo con la ficha técnica, para diferenciarlo de las denominadas **dosis intermedias** o de la **anticoagulación terapéutica**. 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 un **ajuste de la dosis de HBPM en los pacientes obesos y con insuficiencia renal.**

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 graduarlo, se definieron unos factores de riesgo hemorrágico:**

- 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/ μ L).
- 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 1/2



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 trombotrombolisis farmacológica a dosis estándar?

1. Se recomienda no administrar trombotrombolisis farmacológica a la mayoría de pacientes con COVID-19 sin indicación de ingreso hospitalario.
2. Se sugiere administrar trombotrombolisis 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 reciente.
 - Inmovilización reciente prolongada (≥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 antifosfolípido).

Consenso: 13/13.



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?

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 a los pacientes con prótesis valvulares metálicas que requieren hospitalización por COVID-19, si la situación clínica lo permite.

Consenso: 13/13.

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

Se sugiere administrar trombotrombolisis 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.

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)?

1. Se aconseja 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: 13/13.

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



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?

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 trombopprofilaxis con HBPM en los pacientes que requieren ingreso por COVID-19.

Consenso: 13/13.



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 trombopprofilaxis farmacológica a dosis estándar de forma extendida tras el alta hospitalaria por COVID-19?

1. Se recomienda suspender la trombopprofilaxis 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 trombopprofilaxis.
2. Se sugiere extender la trombopprofilaxis con dosis estándar de HBPM tras el alta hospitalaria a aquellos pacientes con **factores de riesgo para ETV***.

Consenso: 12/13.

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

1. Se recomienda suspender el tratamiento anticoagulante a los tres 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.

