

Lima, junio de 2020

Serie Síntesis de Evidencias COVID-19 N° 19-2020

Efectividad y seguridad del uso de Heparina como tratamiento adyuvante para COVID-19



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Zerpa
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Autores

Fabiola Huaroto¹
Maricela Curisinche¹

Revisores

Nora Reyes¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/noticias-tecnicas>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Efectividad y seguridad del uso de Heparina como tratamiento adyuvante para COVID-19. Elaborado por Fabiola Huaroto y Maricela Curisinche. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, mes de 2020. Serie Síntesis de Evidencias N° 19-2020.

TABLA DE CONTENIDOS

PRINCIPALES HALLAZGOS/RESUMEN	4
I. INTRODUCCIÓN.....	5
II. OBJETIVO.....	5
III. METODOLOGÍA.....	5
IV. RESULTADOS	6
V. CONCLUSIONES.....	24
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	24
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	25
VIII. FINANCIAMIENTO	25
IX. REFERENCIAS	25
X. ANEXOS.....	27
Anexo 01. Estrategias de búsqueda.....	27
Anexo 02. Flujograma de selección de estudios	30
Anexo 03. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo	31
Anexo 04. Evaluación del riesgo de sesgo	32

PRINCIPALES HALLAZGOS/RESUMEN

HEPARINA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE PARA COVID-19

Fecha de búsqueda: 15 junio de 2020

Fecha de elaboración del documento: 25 de junio de 2020

Informe generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud.

06 estudios incluidos tipo cohortes retrospectivas, 02 estudios seleccionados para Tabla de Resumen de Hallazgos según GRADE.

DESENLACES REPORTADOS:

A. Heparina a dosis profiláctica versus el tratamiento estándar sin anticoagulación

- Mortalidad (Calidad de evidencia Muy Baja)

B. Heparina a dosis profiláctica versus el tratamiento estándar sin anticoagulación

- Mortalidad (Calidad de evidencia Muy Baja)
- Duración de estancia en UCI (Calidad de evidencia Muy Baja)
- Duración de hospitalización (Calidad de evidencia Muy Baja)
- Seguridad (Calidad de evidencia Muy Baja)
 - Sangrado
 - Accidente cerebrovascular
 - Insuficiencia hepática
 - Enfermedad renal terminal

CONCLUSIONES

Dada la certeza de evidencia identificada a la fecha para los desenlaces evaluados, existe incertidumbre respecto a la efectividad y seguridad de la administración de heparina a dosis profiláctica en pacientes hospitalizados con COVID-19 severo.

De igual forma, existe incertidumbre respecto al efecto de la administración de heparina a dosis terapéutica en pacientes con COVID-19 hospitalizados en UCI y con ventilación mecánica.

I. INTRODUCCIÓN

Se ha descrito que eventos tromboembólicos como la trombosis venosa, así como la embolia pulmonar son frecuentes en pacientes gravemente enfermos con COVID-19 y que la incidencia es probablemente mayor que en otras afecciones. Un estudio encontró que los pacientes con COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), desarrollaron significativamente más complicaciones tromboembólicas, principalmente embolias pulmonares, en comparación a pacientes con SDRA sin COVID-19 (OR 2.6 IC 95% 1.1–6.1)(Helms et al., 2020). En dos revisiones de la evidencia (Ferner et al., 2020; Maldonado et al., 2020), que incluyeron un total de 11 series de casos de pacientes con COVID-19 hospitalizados en su mayoría en UCI, se evidenció que la trombosis venosa profunda (TVP) se presentó entre un 2% a 53% de los pacientes (5 estudios)(Cui et al., 2020; Helms et al., 2020; Longchamp et al., s/f; Marone & Rinaldi, 2020; Poissy Julien et al., s/f). Asimismo, la incidencia de embolia pulmonar osciló entre 15% a 40% (7 estudios) (Bompard et al., 2020; Grillet et al., 2020; Helms et al., 2020; Leonard-Lorant et al., 2020; Longchamp et al., s/f; Middeldorp et al., s/f; Poissy Julien et al., s/f). En un estudio se identificó que la presencia de trombosis endovenosa (TEV) se asoció a muerte (HR ajustado: 2.4, IC 95%, 1.02-5.5, ajustado por edad, sexo y estancia en UCI). Estos hallazgos han motivado el desarrollo de recomendaciones para el uso de anticoagulantes en estos pacientes. En vista de ello, y atendiendo a lo solicitado por el Ministerio de Salud, se ha elaborado la presente revisión de la evidencia disponible a la fecha, respecto a la efectividad y seguridad de la anticoagulación con heparina en pacientes hospitalizados con COVID-19.

II. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad del uso de Heparina como tratamiento adyuvante en pacientes hospitalizados por COVID-19.

III. METODOLOGÍA

Para el desarrollo del presente informe se ha seguido las pautas metodológicas señaladas en el Documento técnico N° 01-2020. Metodología para la elaboración de síntesis de evidencias COVID-19. La búsqueda sistemática en las bases científicas fue realizada hasta el 15 de junio de 2020 y hasta el 24 de junio únicamente en la Plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos (ver Anexo 01)

1. Pregunta PICO abordada

En pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 ¿el uso de heparina es efectivo y seguro?

P	Pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 Subgrupos de interés: severidad (casos moderados y severos)
I y C	- Anticoagulación profiláctica con Heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) versus tratamiento estándar, sin anticoagulación. - HNF o HBPM a mayor dosis (dosis intermedia, dosis terapéutica) versus dosis profiláctica
O	Efectividad: mortalidad, ventilación mecánica (duración y frecuencia), duración de estancia en UCI, duración de hospitalización, incidencia de tromboembolismo venoso Seguridad: Sangrado, otros eventos adversos reportados por los estudios.

Para este informe se decidió incluir los siguientes tipos de estudio:

- Estudios primarios, serán incluidos siguiendo la jerarquía de evidencia: ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos no aleatorizados, estudios de cohorte, estudios caso-control.
- Estudios secundarios: revisiones sistemáticas que incluyan estudios primarios con los diseños especificados. De identificarse más de una revisión sistemática, se seleccionará aquella con mejor calidad metodológica.
- Idioma: inglés, español y portugués.

IV. RESULTADOS

Se identificaron 445 citaciones. Luego de la eliminación de duplicados, tamizaje de títulos y resúmenes y lectura de textos completos (Ver Anexo 02 y Anexo 03) se seleccionaron 06 artículos (Tang et al., 2020; Shi et al., 2020; Trinh et al., 2020; Llitjos et al., 2020; Ayerbe et al., 2020; Liu, 2020), todos correspondieron a estudios observacionales tipo cohorte retrospectiva.

A. ANTICOAGULACIÓN A DOSIS PROFILÁCTICA VERSUS TRATAMIENTO ESTÁNDAR SIN ANTICOAGULACIÓN

Dos estudios tipo cohorte retrospectiva fueron realizados en China, en pacientes hospitalizados con COVID-19 severo y compararon la administración de anticoagulación a dosis profiláctica versus tratamiento estándar sin anticoagulación (Tang et al., 2020; Shi et al., 2020). El estudio de Tang et tuvo como objetivo validar la utilidad de la puntuación de los criterios para coagulopatía inducida por sepsis (SIC, por sus siglas en inglés) y otros parámetros de coagulación, en la detección de pacientes que pueden beneficiarse del uso de anticoagulantes a dosis profiláctica (se administró heparina no fraccionada (HNF) y heparina de bajo peso molecular (HBPM)). En tanto que Shi et al. evaluó el efecto del tratamiento con HBPM sobre la progresión de enfermedad a través del cambio en marcadores inflamatorios. Los estudios incluyeron entre 42 a 449 pacientes mayores de 60 años, con elevada frecuencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular, así como Dímero-D elevado al ingreso, aunque los niveles fueron diferentes entre los estudios. En el estudio de Tang et un 21,6% presentaba puntaje $SIC \geq 4$ al ingreso, en tanto que el estudio de Shi et al, reportó niveles elevados para marcadores inflamatorios como proteína C reactiva, IL-6. La administración de heparina en los estudios duró por lo menos 7 días. Las características de los estudios identificados se muestran en la Tabla 01.

Ambos estudios tienen serias limitaciones metodológicas que deben considerarse al momento de interpretar sus resultados. La evaluación de riesgo de sesgo global del estudio de Tang et al. fue calificado como Serio (una calificación de Serio implica que el estudio tiene problemas importantes). En tanto que el estudio de Shi et al fue calificado con un riesgo de sesgo global Crítico (una evaluación crítica implica que el estudio tiene muchos problemas para proporcionar evidencia útil sobre los efectos de la intervención y es preferible no incluirlo en una síntesis de evidencia). La evaluación según cada dominio de la herramienta ROBINS es presentada en la Figura 01 y la valoración es descrita con mayor detalle en el Anexo 04.

Mortalidad

Dos estudios reportaron resultados para este desenlace (Shi et al., 2020; Tang et al., 2020). En el estudio efectuado por Tang et al., en 449 pacientes con COVID-19 severo, no se identificó diferencias respecto a mortalidad a los 28 días entre aquellos que recibieron anticoagulación profiláctica versus los tratados sin anticoagulación (30,3% vs 29,7%) y la asociación fue no significativa incluso cuando se ajustó según edad, sexo, presencia de

comorbilidades, tiempo de protrombina, recuento de plaquetas y nivel de Dímero-D al ingreso (ORa: 1,65, IC 95%: 0,93–2,92). Adicionalmente y de forma exploratoria, el estudio identificó que en el subgrupo de pacientes con puntaje ≥ 4 en los criterios para coagulopatía inducida por sepsis (SIC, por sus siglas en inglés), la mortalidad en los usuarios de heparina profiláctica fue menor que en aquellos que no recibieron anticoagulación (40% vs 64.2%, $p=0,029$). Esta asociación a favor de la anticoagulación profiláctica versus su no administración fue también identificada en el subgrupo de pacientes con Dímero-D > 6 veces el límite superior normal (32,8% vs 52,4% $p=0,017$). En el estudio aún no publicado de Shi et al., no se reportó ninguna muerte en los brazos de estudio y se desconoce cual fue el tiempo de seguimiento de los pacientes.

Duración de hospitalización

Este desenlace fue reportado por Shi et al., no identificándose diferencias entre el grupo con anticoagulación profiláctica frente al tratamiento sin anticoagulación (mediana de 29 días versus 27 días, $p = 0,41$).

Cambio en los niveles de marcadores inflamatorios

Corresponde a un desenlace subrogado, reportado únicamente por el estudio aún no publicado de Shi et al., y que encontró una asociación significativa a favor de la administración de anticoagulación a dosis profiláctica con: a) cambio promedio en los niveles de linfocitos (%) con respecto al basal ($11,1 \pm 9,50$ versus $3,08 \pm 9,66$), b) cambio promedio en los niveles de dímero-D ($\mu\text{g/mL}$) con respecto al basal ($-2,85 \pm 3,9$ versus $-0,05 \pm 0,85$; $p = 0,002$) y c) cambio promedio en el valor de IL-6 (ng/L) con respecto al basal ($-32,46 \pm 65,97$ versus $14,96 \pm 151,09$; $p=0,031$). No se encontró diferencias significativas entre los grupos para el cambio promedio en el nivel de proteína C reactiva con respecto al basal.

Tiempo hasta la negativización de ARN de SARS-CoV-2

El estudio de Shi et al., no encontró diferencias para este desenlace entre los tratados con anticoagulación a dosis profiláctica versus el tratamiento estándar sin anticoagulación (mediana de 29 días vs 27 días).

Ninguno de los estudios identificados para esta comparación reportó resultados para incidencia de tromboembolismo venoso, duración de la estancia en UCI ni desenlaces de seguridad.

B. ANTICOAGULACIÓN A DOSIS TERAPÉUTICA VERSUS DOSIS PROFILÁCTICA

La administración de dosis terapéutica en comparación con dosis profiláctica fue evaluada en dos estudios efectuados en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos de Estados Unidos y Francia, con cuadro de COVID-19 severo y en ventilación mecánica (Trinh et al., 2020; Llitjos et al., 2020). La población incluida osciló entre 42 sujetos (Llitjos et al) a 449 pacientes (Trinh et al). Los pacientes del estudio de Trinh et al, presentaron un mayor puntaje en la escala SOFA y un mayor nivel de Dímero-D al ingreso a UCI en comparación a los reportado por Llitjos et al. Principalmente se administró heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular. La duración del tratamiento fue señalada únicamente en el estudio de Trinh et al (promedio de 17 días).

Ambos estudios tienen serias limitaciones metodológicas que deben considerarse al momento de interpretar sus resultados. La evaluación de riesgo de sesgo global del estudio de Trinh et al. fue calificado como Serio (una calificación de Serio implica que el estudio tiene problemas importantes). En tanto que el estudio de Llitjos et al fue calificado con un riesgo de sesgo global Crítico (una evaluación crítica implica que el estudio tiene muchos problemas para proporcionar evidencia útil sobre los efectos de la intervención y es preferible no incluirlo en una síntesis de evidencia). La evaluación según cada dominio de la herramienta ROBINS es presentada en la Figura 01 y la valoración es descrita con mayor detalle en el Anexo 04.

Mortalidad

Dos estudios reportaron resultados discordantes para este desenlace (Trinh et al., 2020; Llitjos et al., 2020). En el estudio aún no publicado de Trinh et al., en 244 pacientes críticos con COVID-19 en ventilación mecánica, la administración de anticoagulación (principalmente HNF o HBPM) a dosis terapéutica se asoció de forma significativa a una reducción en la mortalidad medida a los 35 días del ingreso a UCI, en comparación a los usuarios de dosis profiláctica, diferencia que se mantuvo al ajustarse por otras covariables medidas al ingreso en un análisis ajustado a puntaje de propensión (43,5% vs 74,8%, HRa: 0,21 IC 95%: 0,10–0,46). Por otro lado, Llitjos et al., en un estudio en 26 pacientes críticos,

no identificó diferencias en la mortalidad entre ambos grupos (11,1% vs 12,5%) y se desconoce cuál fue el tiempo de seguimiento de los sujetos. Asimismo, al momento del análisis 7/26 pacientes (27%) aún permanecían con ventilación mecánica).

Incidencia de tromboembolismo venoso

Este desenlace fue evaluado por Llitjos et al. La incidencia acumulada de tromboembolismo venoso (trombosis venosa superficial y profunda) fue menor en los pacientes que recibían anticoagulación a dosis terapéutica en comparación a aquellos con dosis profiláctica (56% vs 100%). Sin embargo, se observó que todos los eventos de tromboembolismo pulmonar reportados, se presentaron en pacientes tratados con dosis terapéutica.

Duración de estancia en UCI (días)

Trinh et al et al., reportó un mayor tiempo de estancia en UCI en el grupo expuesto a anticoagulación a dosis terapéutica frente al grupo con dosis profiláctica (promedio de $17,9 \pm 8,4$ versus $10,7 \pm 6,7$, $p < 0,001$). Los autores atribuyen este resultado al mayor tiempo de sobrevida del grupo expuesto.

Duración de hospitalización (días)

Trinh et al et al., reportó un mayor tiempo de hospitalización en el grupo con anticoagulación a dosis terapéutica frente al dosis profiláctica (promedio de $23,3 \pm 7,7$ días versus $15,7 \pm 8,9$, $p < 0,001$).

Seguridad

Sangrado

De acuerdo a lo reportado por Trinh et al., una mayor proporción de pacientes tratados con dosis terapéutica experimentó sangrado en comparación a los que recibieron dosis profiláctica, aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística (31,7% vs 20,5% RR calculado y no ajustado: 1,55 IC 95%: 0,95–2,5 $p = 0,07$).

Otros eventos adversos

Se reportaron otros eventos adversos como enfermedad cerebrovascular (Trinh et al), insuficiencia o disfunción hepática (Trinh et al y Llitjos et al), injuria renal aguda (Llitjos et al) y enfermedad renal terminal (Trinh et al). No se identificó diferencias significativas entre los grupos.

C. ANTICOAGULACIÓN A CUALQUIER DOSIS (PROFILÁCTICA, INTERMEDIA O TERAPÉUTICA) VS NO ANTICOAGULACIÓN

Dos estudios evaluaron la asociación de la administración de heparina versus su no administración para desenlaces como mortalidad y plaquetopenia (Ayerbe et al., 2020; Liu, 2020). Sin embargo, no reportan un análisis desagregado según el tipo de dosis utilizada, lo que limita considerar sus resultados como evidencia para las preguntas PICO de esta revisión.

Ambos estudios tienen serias limitaciones metodológicas y fueron calificados con Riesgo de sesgo global Crítico (una evaluación crítica implica que el estudio tiene muchos problemas para proporcionar evidencia útil sobre los efectos de la intervención y es preferible no incluirlo en una síntesis de evidencia). La evaluación según cada dominio de la herramienta ROBINS es presentada en la Figura 01 y la valoración es descrita con mayor detalle en el Anexo 04.

Mortalidad

Los resultados del estudio de Ayerbe et al, en base a 2019 pacientes hospitalizados con COVID-19, reportan una asociación del uso de heparina (diferente dosis utilizada en función de los antecedentes del paciente) y la reducción de la mortalidad, luego de un análisis ajustado por edad, sexo, saturación de oxígeno <90%, temperatura >37° y co-intervenciones (ORa: 0,42 IC 95%: 0,26–0,66). A diferencia de estos resultados, Liu et al, en un análisis del subgrupo de 45 pacientes críticos en UCI, que no recibían terapia de reemplazo renal continua, no identificó diferencias entre los tratados con heparina (dosis no especificada) versus aquellos sin anticoagulación en el desenlace de mortalidad (74,1% vs 61,1%, RRc: 1,21 IC 95%: 0,79 –1,86, p=0,51). El tiempo de seguimiento no fue especificado.

Seguridad

Plaquetopenia severa ($\leq 50 \times 10^9/L$ y disminución >50% con respecto al valor al ingreso)

Se observó una asociación significativa entre la administración de heparina y el desarrollo de plaquetopenia severa, únicamente en un subgrupo de 45 pacientes críticos en UCI, que no recibían terapia de reemplazo renal continua (33,3% vs 5,6%, diferencia de 27,8% IC 95%: 7,1% a 48,5%, p=0,03).

Tabla 01. Características y resultados de los estudios incluidos. Anticoagulación profiláctica vs tratamiento estándar sin anticoagulación

Datos del estudio	Tang et al	Shi et al
Diseño	Cohorte retrospectiva, Estudio publicado	Cohorte retrospectiva, Manuscrito no certificado por revisión por pares
Lugar y entorno	China, Hospitalización	China, Hospitalización
Tamaño muestral	N=449 Heparina por ≥ 7 días: 99; No heparina o uso <7 días: 350	N=42 HBPM: 21; No HBPM: 21
Población	Adultos con infección confirmada por SARS-CoV-2, hospitalizados por lo menos 7 días. Edad promedio: 65.1 ± 12.0 Sexo masculino: 59.7% Comorbilidades: 60.6% HTA: 39.4% Diabetes: 20.7% Enfermedad cardíaca: 9.1% Se desconoce si hubo diferencias entre los grupos	Adultos hospitalizados, en área no UCI, sin uso de inmunosupresores o glucocorticoides durante el tratamiento, sin antecedente de bronquiectasia ni asma bronquial ni otra enfermedad respiratoria. Edad: (Mediana, RIC): 69 (42-91) vs 69 (40-84) Sexo masculino: 62% vs 67% Presencia de comorbilidad: 62% vs 38% HTA: 38% vs 24% Diabetes: 29% vs 10% Enfermedad cardiovascular: 24% vs 10%
Severidad al ingreso del estudio	COVID-19 severo: FR ≥ 30 respiraciones / min; $SO_2 \leq 93\%$ en reposo; $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg. Puntaje SIC ≥ 4 : 97/449 (21,6%) Dímero-D ($\mu\text{g/mL}$): 1.94 (0.90-9.44) Plaquetas ($\times 10^9/L$): 215 ± 100	Adultos con COVID-19 severo Elegibles si FR ≥ 30 resp/min, $SO_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg, progresión de lesión pulmonar $> 50\%$ dentro de las 24-48 horas Dímero-D($\mu\text{g/mL}$): $3,75 \pm 4,04$ vs $1,23 \pm 1,15$ PCR (mg/L): $31,15 \pm 26,62$ vs $29,0 \pm 23,79$ IL-6(ng/L): $47,47 \pm 58,86$ vs $63,27 \pm 96,27$ Linfocitos (%): $18,84 \pm 8,4$ vs $22,42 \pm 8,74$
TE hasta el tratamiento	No reportado	No reportado
Intervención	Heparina no fraccionada (HNF) o Heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante ≥ 7 días: Enoxaparina 40-60 mg/día (n=94) HNF: 10 000-15 000 UI/día (n=05)	HBPM: duración promedio de 11,9 días +/- 5,5 días Enoxaparina: entre 2000 UI (20mg) a 4000 UI (40mg)/día Nadroparina: 4100 UI anti Xa/día
Comparador	No uso de heparina o uso por menos de 7 días (n=350)	No HBPM, tratamiento de soporte

Co-intervenciones	Antivirales y tratamiento de soporte en ambos grupos, no hay más información	Arbidol: 86% vs 95% Interferon alfa 2b recombinante (inhalación de aerosol): 29% vs 29% Ribavirina: 10% vs 0% Lopinavir/ritonavir: 10% vs 0%
Desenlace Mortalidad	Mortalidad a los 28 días (N=449) Heparina: 30,3% (30/99) vs No heparina: 29,7% (104/350) (Diferencia: 0,6%, IC 95%: -9,7–10,8) (ORa: 1,65, IC 95%: 0,93–2,92) ¹ , (RRc: 1,02 IC 95%: 0,73 – 1,43) Subgrupo: Pacientes con SIC ≥4 (n=97) Heparina: 40% vs No heparina: 64,2% p=0,029 Subgrupo: Pacientes con Dímero-D > 6 ULN (n=161) Heparina: 32,8% vs No heparina: 52,4% p=0,017	Mortalidad (duración de seguimiento no especificado) Ningún fallecido en ambos grupos
Incidencia de TEV	No evaluado	No evaluado
Duración de la hospitalización	No evaluado	Mediana y RIC (p = 0,41) HBPM: 29 días (17-42) No HBPM: 27 días (24-31)
Desenlaces virológicos	No evaluado	Tiempo hasta la negativización de la carga viral, contados desde el ingreso hospitalario (Mediana y RIC) (p = 0,46) HBPM: 20 días (11-31) No HBPM: 19 días (12-30)
Marcadores inflamatorios		Incremento de linfocitos con respecto al basal previo al tratamiento (%) (media ± DE) (p = 0,011) HBPM: 11,1 ± 9,50 No HBPM: 3,08 ± 9,66 Reducción de Dímero-D (µg/mL) con respecto al basal (media ± DE) (p = 0,002) HBPM: -2,85 ± 3,9 No HBPM: -0,05 ± 0,85

¹ OR ajustado por edad, sexo, presencia de comorbilidades, TP, recuento de plaquetas y Dímero-D

		<p>Reducción de IL-6 (ng/L) con respecto al basal (media \pm DE) (p=0,031) HBPM: -32,46 \pm 65, 97 No HBPM: 14,96 \pm 151,09</p> <p>Reducción de PCR (mg/L) con respecto al basal: no diferencias significativas (p=0,66)</p>
Desenlaces de seguridad	No reportado	No reportado
Financiamiento e información adicional	National Mega Project on Major Infectious Disease Prevention of China, Grant/Award Number: 2017ZX10103005-007	National Natural Science Foundation of China (No. 81603037 to SC) and the National Key Research and Development Plan of China(2017YFC0909900)

DE: desviación estándar, FR: frecuencia respiratoria, HBPM: heparina de bajo peso molecular, HNF: Hepranina no fraccionada, HTA: hipertensión arterial, IMC: Índice de masa corporal, ORa: Odds ratio ajustado, PCR: Proteína C reactiva, RIC: rango intercuartílico, RR: Riesgo relativo, RRc: Riesgo relativo calculado para este informe, SIC: criterios para la coagulopatía inducida por sepsis, TE: Tiempo de enfermedad, UCI: Unidad de cuidados intensivos,

Tabla 02. Características y resultados de los estudios incluidos. Anticoagulación a dosis terapéutica vs dosis profiláctica

Datos del estudio	Trinh et al	Llitjos et al
Diseño	Cohorte retrospectiva, manuscrito no certificado por revisión por pares	Cohorte retrospectiva, Publicado
Lugar y entorno	Estados Unidos, UCI de 1 hospital	Francia, UCI
Tamaño muestral	N=244 Dosis terapéutica: 161 vs Dosis profiláctica: 83	N=26 Dosis terapéutica: 18 vs Dosis profiláctica: 8 (los pacientes ya recibían la anticoagulación desde el ingreso a UCI)
Población	Adultos con infección confirmada por SARS-CoV-2, en ventilación mecánica, con un mínimo de 5 días con tratamiento anticoagulante. Se excluyeron a los fallecidos dentro de los 5 días de ingreso a UCI. Edad promedio: 59.6 ± 13.2 Sexo masculino: 66% IMC (kg/m ²): 30.8 ± 7.3 HTA: 49.1% vs 51.8% Diabetes: 39.8% vs 31.3% ICC: 11.2% vs 15.7% Asma: 8.1% vs 20.5% ERC: 7.5% vs 14.5% Carcinoma: 6.8% vs 9.6% ECV: 5.6% vs 7.2% EPOC: 3.7% vs 4.8% Anticoagulación previa: 1.9% (3/161) vs 6.0% (5/83)	Adultos con infección confirmada por SARS-CoV-2, en ventilación mecánica Edad: (Mediana, RIC): 68 (51.5-74.5) Sexo masculino: 77% IMC (kg/m ² , mediana, RIC): 30.2 (25.5 - 33.5) HTA: 85% Fuma: 27% TEV previo: 6% (1/18) vs 0% Cirugía < 3 meses: 6% (1/18) vs 0% Anticoagulación previa: 39% (7/18) vs 0%
Severidad al ingreso del estudio	COVID-19 severo, pacientes en ventilación mecánica Puntaje SOFA: 7.5 ± 3.1 vs 8.3 ± 3.3 (al ingreso a UCI) Dímero-D (µg/mL): 4.7 ± 6.5 vs 3.2 ± 4.3 Fibrinógeno (mg/dL): 696.1 ± 206.1 vs 627.5 ± 196.4 Lactato (mmol/L): 1.6 ± 0.6 vs 1.3 ± 0.6 PCR (mg/dL?): 195.2±119.0 vs 170.6±89.9	COVID-19 severo, pacientes en ventilación mecánica Puntaje SOFA: 3.5 (3-5) vs 2.5 (2-3.2) Peor PaO ₂ /FiO ₂ : 78 (70-117) vs 106 (82-115) Dímero D (ng/mL): 1750 (1245-2850) vs 2330 (1495-3165) Fibrinógeno (g/L): 6.8 (6.4-7.3) vs 7.1 (6.9-8.3) Recuento de plaquetas: 234 (185-293.5) vs 261 (159-316) TRR: 4/18 vs 0/8 PCR (mg/L): 177 (147.5-258.5) vs 197 (155-287)
TE hasta el ingreso (días)	No reportado	Mediana: 5.5 (3-8) vs 7 (6.2-9.2)

Intervención	Dosis terapéutica (duración promedio 17 días) (n=161) - HNF: Infusión de 15 UI/kg/h o mayor, con o sin un bolo de heparina de 80 UI/Kg, a fin de lograr un TTPa de 70-100 segundos - Enoxaparina: 1 mg/Kg 2veces/día si TFG >30 ml/min ó 1 vez/día si TFG ≤ 30 ml/min - Apixaban: 10 mg 2veces/día (sin anticoagulación previa) o 5 mg 2veces/día (anticoagulación previa)	Dosis terapéutica HBPM o HNF, con monitoreo anti-Xa, con niveles terapéuticos de 0.3 a 0.7 U / mL de actividad anti-Xa
Comparador	Dosis profiláctica (n=83) - HNF: 5000 UI SC 2 a 3 veces/día - Enoxaparina: 40mg SC 2 veces/día si TFG >30ml/min o 40 mg/d si TFG ≤ 30 ml/min - Apixaban: 2,5mg o 5mg 2v/día (sin anticoagulación previa)	Dosis profiláctica, no hay mayor información
Co-intervenciones	Antibióticos: 98,8% vs 100% Corticoides: 87% vs 75,9% HCQ: 86,2% vs 92,8% Tocilizumab: 10,6% vs 21,7% Sarilumab: 6,8% vs 12% Remdesivir: 5,6% vs 2,4% Anticuerpos séricos: 3,1% vs 3,6% Terapia de células madre: 3,7% vs 4,8% Anakinra: 1,9% vs 0%	No hay información
Desenlace Mortalidad	Mortalidad (a los 35 días del ingreso a UCI), análisis ajustado con puntaje de propensión (N=161) Dosis terapéutica: 43,5% (70/161) Dosis profiláctica: 74,8% (62/83) (HRa: 0,21 IC 95%: 0,10– 0,46) ²	Mortalidad (duración de seguimiento no especificado) Dosis terapéutica: 11,1% (2/18) Dosis profiláctica: 12,5% (1/8) RRc: 0,89 (IC 95%: 0,09 –8,44) 7 pacientes aún se encontraban en Ventilación mecánica al momento del análisis.
Incidencia de TEV	No evaluado	Tromboembolismo venoso (TEV): evaluado mediante ecografía duplex realizada entre el día 1 a 3 del ingreso a UCI, y repetida a los 7 días (p=0.03) Dosis terapéutica: 56% (10/18) Dosis profiláctica: 100% (8/8)

² HR ajustado por edad, género, antecedente de ERC, cambios en la creatinina en el tiempo, asma, co-intervenciones (corticoides y tocilizumab), lactato, puntaje SOFA basal, tiempo desde la intubación, anticoagulación previa al ingreso a UCI, IMC,

		Tromboembolismo pulmonar (TEP): evaluado mediante angiografía pulmonar por tomografía computarizada o ecocardiografía transesofágica. Dosis terapéutica: 33% (6/18) Dosis profiláctica: 0% (0/8)
Duración de la estancia en UCI	Promedio y DE (p<0,001) Dosis terapéutica: 17,9±8,4 Dosis profiláctica: 10,7±6,7	No evaluado
Duración de la hospitalización	Promedio y DE (p<0,001) Dosis terapéutica: 23,3±7,7 Dosis profiláctica: 15,7±8,9	No evaluado
Desenlaces de seguridad	Sangrado (sangrado activo y/o disminución del hematocrito que motiva una transfusión de por lo menos 1 unidad) (p=0,07) Dosis terapéutica: 31,7% (51/161) Dosis profiláctica: 20,5% (17/83) RRc: 1,55 IC 95% 0,95–2,5 ECV Dosis terapéutica: 3,7% (6/161) Dosis profiláctica: 6% (5/83) RRc: 0,62 IC 95% 0,19–1,97 Insuficiencia hepática Dosis terapéutica: 1,9% (3/161) Dosis profiláctica: 2,4% (2/83) RRc: 0,77 IC 95%: 0,13 – 4,54 Enfermedad renal terminal (p=0.08) Dosis terapéutica: 41,6% (67/161) Dosis profiláctica: 30,1% (25/83) RRc: 1,38 IC 95%: 0,95–2,01	Sangrado: No evaluado Disfunción hepática Dosis terapéutica: 16,7% (3/18) Dosis profiláctica: 12,5% (1/8) Injuria renal aguda Dosis terapéutica: 38,9% (7/18) Dosis profiláctica: 25% (2/8)

DE: desviación estándar, ECV: Enfermedad cerebrovascular, ERC: Enfermedad renal crónica, HBPM: heparina de bajo peso molecular, HCQ: Hidroxicloroquina, HNF: Hepranina no fraccionada, HTA: hipertensión arterial, ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva, IMC: Índice de masa corporal, PCR: Proteína C reactiva, RIC: rango intercuartílico, RR: Riesgo relativo, RRc: Riesgo relativo calculado para este informe, TE: Tiempo de enfermedad, TEV: tromboembolismo venoso, TFG: Tasa estimada de filtración glomerular, TRR: terapia de reemplazo renal, TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada, UCI: Unidad de cuidados intensivos

Tabla 03. Características y resultados de los estudios incluidos. Anticoagulación a cualquier dosis (profiláctica, intermedia o terapéutica) vs No anticoagulación

Datos del estudio	Ayerbe et al	Liu et al
Diseño	Cohorte retrospectiva, publicado	Cohorte retrospectiva, manuscrito no certificado por revisión por pares
Lugar y entorno	España, Hospitalario (17 hospitales)	China, Hospitalario
Tamaño muestral	2075 pacientes (2019 incluidos en el análisis) Heparina: 1734 No heparina: 285	N=154 Críticos en UCI (n=61) En TRRC (n=16), Heparina (n=27) vs No heparina (n=18) Severos no UCI (n=93): Heparina (n=63) vs No heparina (n=30)
Población	Adultos con infección confirmada por SARS-CoV-2, hospitalizados Edad promedio: 67.57 ± 15.52 Sexo masculino: 60,5%	Adultos con infección confirmada por SARS-CoV-2, con cuadro severo y crítico Edad (promedio ± DE) - Críticos en UCI: 72.41 ± 10.4 - Severos no UCI: 70.1 ± 11.01 Sexo masculino: - Críticos en UCI: 41/61=67.2% - Severos no UCI: 63/93= 57%
Severidad al ingreso	Pacientes con COVID-19 hospitalizados, no hay más información	COVID-19 severo y crítico
TE hasta el ingreso	No reportado	No reportado
Intervención	Se utilizó heparina a diferentes dosis (dosis profiláctica, intermedia o terapéutica, en función de antecedentes de cada paciente) (n=1734)	Heparina de bajo peso molecular, dosis y duración de tratamiento no especificada (n=90, 27 pacientes en UCI y 63 no UCI)
Comparador	Tratamiento estándar sin uso de heparina (n=285)	Tratamiento estándar sin uso de heparina (n=48, 18 en UCI y 30 no UCI)
Co-intervenciones	HCQ: 1875/2019 (92%) Azitromicina: 1223/2019=60.6% Corticoides: 960/2019=47.5% Tocilizumab: 421/2019=20.9% LPV/r: 1230/2019=60.9% Oseltamivir: 132/2019=65.4% No hay información de la distribución según los grupos de estudios Se ajustó por cointervenciones en el análisis multivariable	Se menciona transfusiones y uso de tocilizumab en 6 pacientes críticos en UCI. No hay información suficiente.

Desenlace Mortalidad	Mortalidad (N=2019, mediana de seguimiento de 8 días) Heparina: 13,96% (242/1734) No heparina: 15,44% (44/285) (ORa: 0,42 IC 95%: 0,26–0,66) ³	Mortalidad (duración de seguimiento no especificado) en pacientes en UCI, que no recibían TRRC (n=45) Heparina: 74,1% (20/27) No heparina: 61,1% (11/18) RRc: 1,21 (IC 95%: 0,79 –1,86)
Incidencia de TEV	No evaluado	No evaluado
Duración de la estancia en UCI	No evaluado	No evaluado
Duración de la hospitalización	No evaluado	No evaluado
Desenlaces de seguridad	No evaluado	Plaquetopenia severa ($\leq 50 \times 10^9/L$ y disminución $>50\%$ con respecto al valor al ingreso) en pacientes críticos en UCI, sin TRRC (n=45) Heparina: 33,3% (9/27) No heparina: 5,6% (1/18) Plaquetopenia severa ($\leq 50 \times 10^9/L$ y disminución $>50\%$ con respecto al valor al ingreso) en pacientes severos no UCI (n=93) Heparina: 1,59% (1/63) No heparina: 0% (0/30)

DE: desviación estándar, HCQ: Hidroxicloroquina, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, ORa: Odds ratio ajustado, RRc: Riesgo relativo calculado para este informe, TRRC: terapia de reemplazo renal continua, UCI: Unidad de cuidados intensivos, TE: Tiempo de enfermedad, TEV: tromboembolismo venoso.

³ OR ajustado por edad, sexo, saturación de oxígeno $<90\%$, temperatura $>37^\circ$ y co-intervenciones

Figura 01. Resumen de la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios no randomizados con la herramienta ROBINS-I (Sterne et al., 2016; McGuinness & Higgins, 2020).



Dominios de evaluación	Leyenda para la valoración
D1: Sesgo por factores de confusión	● Riesgo crítico de sesgo
D2: Sesgo en la selección de participantes	● Riesgo serio de sesgo
D3: Sesgo en la clasificación de intervenciones	● Riesgo moderado de sesgo
D4: Sesgo por desviaciones en el tratamiento	● Riesgo bajo de sesgo
D5: Sesgo por datos incompletos	
D6: Sesgo en la medición del desenlace	
D7: Sesgo en la selección/reporte del resultado	

Evaluación de la certeza de la evidencia identificada

Los estudios con menor riesgo de sesgo fueron considerados para la evaluación de la calidad de la evidencia según la metodología GRADE, que toma en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales factores de confusión residual (los tres últimos aplicables en estudios observacionales) (Balslem et al., 2011; Guyatt et al., 2011). A continuación, se presenta la Tabla de resumen de Hallazgos.

Tabla 05. Tabla de Resumen de Hallazgos según GRADE

Heparina a dosis profiláctica comparado con No anticoagulación para COVID-19

Paciente o población : COVID-19

Intervención : Heparina a dosis profiláctica

Comparación: No anticoagulación

Desenlaces	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con No anticoagulación	La diferencia de riesgo con Heparina a dosis profiláctica
Mortalidad seguimiento: 28 días	449 (1 estudio observacional) ¹	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	RR 1.02 (0.73 a 1.43)	297 por 1000	6 más por 1000 (80 menos a 128 más)
Mortalidad (pacientes con puntaje SIC ≥4) seguimiento: 28 días	97 (1 estudio observacional) ¹	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c}	1 estudio, n=97 <ul style="list-style-type: none"> • Heparina: 40% • No heparina: 64,2% RR: 0,62 (valores absolutos no fueron proporcionados)		
Mortalidad (pacientes con Dímero-D > 6 ULN)	161 (1 estudio observacional) ¹	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,c}	1 estudio n=161 <ul style="list-style-type: none"> • Heparina: 32,8% • No heparina: 52,4% % RR: 0.63 (valores absolutos no fueron proporcionados)		

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). **CI:** Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

a. Disminución de 2 puntos por Riesgo de sesgo serio en los dominios de Sesgo por factores de confusión, Sesgo en la selección de participantes, Sesgo en la clasificación de intervenciones, Sesgo por desviaciones en el tratamiento y Sesgo en el reporte del resultado

b. IC 95% amplio, que va desde un efecto benéfico hasta un efecto dañino.

c. Disminución de 2 puntos, 1 solo estudio con escaso tamaño muestral y número de eventos

Referencias

1. Tang, Ning, Bai, Huan, Chen, Xing, Gong, Jiale, Li, Dengju, Sun, Ziyong. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy.. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH; 2020 May.

Heparina a dosis terapéutica comparado con Heparina dosis profiláctica para COVID-19

Paciente o población : COVID-19

Intervención : Heparina a dosis terapéutica

Comparación: Heparina dosis profiláctica

Desenlaces	Nº de participantes (Estudios) seguimiento	Certainty of the evidence (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con Heparina dosis profiláctica	La diferencia de riesgo con Heparina a dosis terapéutica
Mortalidad seguimiento: 35 días	244 (1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,b}	HR 0.21 (0.10 a 0.46)	75 por 100	50 menos por 100 (62 menos a 28 menos)
Duración de estancia en UCI	(1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	1 estudio, 244 pacientes en UCI <ul style="list-style-type: none"> Dosis terapéutica: 17,9±8,4 días Dosis profiláctica: 10.7±6.7 días 		
Duración de hospitalización	(1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	1 estudio, 244 pacientes en UCI <ul style="list-style-type: none"> Dosis terapéutica: 23,3±7,7 Dosis profiláctica: 15,7±8,9 		
Sangrado	244 (1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d}	RR 1.55 (0.95 a 2.50)	205 por 1000	113 más por 1000 (10 menos a 307 más)
Accidente cerebral vascular	244 (1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d}	RR 0.62 (0.19 a 1.97)	60 por 1000	23 menos por 1000 (49 menos a 58 más)
Insuficiencia hepática	244 (1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d}	RR 0.77 (0.13 a 4.54)	24 por 1000	6 menos por 1000 (21 menos a 85 más)

Heparina a dosis terapéutica comparado con Heparina dosis profiláctica para COVID-19

Paciente o población : COVID-19

Intervención : Heparina a dosis terapéutica

Comparación: Heparina dosis profiláctica

Desenlaces	Nº de participantes (Estudios) seguimiento	Certainty of the evidence (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con Heparina dosis profiláctica	La diferencia de riesgo con Heparina a dosis terapéutica
Enfermedad renal terminal	244 (1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{a,d}	RR 1.38 (0.95 a 2.01)	301 por 1000	114 más por 1000 (15 menos a 304 más)

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **HR:** Razón de riesgos instantáneos; **RR:** Razón de riesgo

Explicaciones

a. Disminución de 2 puntos, debido al riesgo de sesgo serio en los dominios de Sesgo en la selección de participantes, Sesgo por desviaciones en el tratamiento, Sesgo en el reporte del resultado

b. Reducción de 1 punto , estudio único, pequeño tamaño muestral

c. Disminución de 2 puntos, debido al riesgo de sesgo serio en los dominios de Sesgo en la selección de participantes, Sesgo por desviaciones en el tratamiento, Sesgo en la medición del desenlace y Sesgo en el reporte del resultado

d. Reducción de 2 puntos, estudio único, escaso tamaño muestral e IC 95% amplio

Referencias

1. Trinh, Muoi, Chang, Daniel R., Govindarajulu, Usha S., Kane, Erica, Fuster, Valentin, Kohli-Seth, Roopa, Ahmed, Sanam, Levin, Matthew A., Chen, Martin D.. Therapeutic Anticoagulation Is Associated with Decreased Mortality in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. medRxiv; 2020-06-03.

V. CONCLUSIONES

- No se identificó diferencias en la mortalidad entre la administración de heparina a dosis profiláctica y el tratamiento estándar sin anticoagulación, en pacientes hospitalizados con COVID-19 severo. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con puntaje ≥ 4 en los criterios para coagulopatía inducida por sepsis y en el subgrupo con Dímero-D > 6 veces el límite superior normal, la mortalidad en los usuarios de heparina profiláctica fue menor que en aquellos que no recibieron anticoagulación (**Certeza de evidencia muy baja**, procedente de un estudio observacional).
- Se observó una menor mortalidad con la administración de dosis terapéutica frente al uso de dosis profiláctica, en pacientes con COVID-19 en estado crítico, hospitalizados en UCI y con ventilación mecánica (**Certeza de evidencia muy baja**, procedente de un estudio observacional).
- No se observó diferencias entre los grupos tratados con heparina a dosis terapéutica versus dosis profiláctica respecto a desenlaces como duración de estancia en UCI y duración de hospitalización (**Certeza de evidencia muy baja**, procedente de un estudio observacional).
- Una mayor proporción de pacientes con COVID-19 en UCI y con ventilación mecánica, presentaron sangrado con el uso de heparina a dosis terapéutica frente a la dosis profiláctica, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (Certeza de evidencia muy baja, procedente de un estudio observacional). No se identificaron diferencias significativas respecto a desenlaces como accidente cerebrovascular, insuficiencia hepática o enfermedad renal terminal en esta población (**Certeza de evidencia muy baja**, procedente de un estudio observacional).
- Dada la certeza de evidencia identificada a la fecha para los desenlaces evaluados, existe incertidumbre respecto a la efectividad y seguridad de la administración de heparina a dosis profiláctica en pacientes hospitalizados con COVID-19 severo. De igual forma, existe incertidumbre respecto al efecto de la administración de heparina a dosis terapéutica en pacientes con COVID-19 hospitalizados en UCI y con ventilación mecánica.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

FH y MC elaboraron la estrategia de búsqueda, FH y MC realizaron la selección de estudios, así como la extracción de datos. FH realizó la lectura crítica y redactó la primera versión del documento. NR revisó la versión final del informe.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión sistemática fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

- Ayerbe, L., Risco, C., & Ayis, S. (2020). The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 1–4. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02162-z>
- Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Kunz, R., Brozek, J., Vist, G. E., Falck-Ytter, Y., Meerpohl, J., Norris, S., & Guyatt, G. H. (2011). GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(4), 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
- Bompard, F., Monnier, H., Saab, I., Tordjman, M., Abdoul, H., Fournier, L., Sanchez, O., Lorut, C., Chassagnon, G., & Revel, M. (2020). Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. *European Respiratory Journal*. <https://doi.org/10.1183/13993003.01365-2020>
- Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S., & Wang, F. (2020). Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), 1421–1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
- Ferner, R. E., Levi, M., Sofat, R., & Aronson, J. K. (2020, junio 4). *Thrombosis in COVID-19: Clinical outcomes, biochemical and pathological changes, and treatments*. <https://www.cebm.net/covid-19/thrombosis-in-covid-19-clinical-outcomes-biochemical-and-pathological-changes-and-treatments/>
- Grillet, F., Behr, J., Calame, P., Aubry, S., & Delabrousse, E. (2020). Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. *Radiology*, 201544. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544>
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Sultan, S., Glasziou, P., Akl, E. A., Alonso-Coello, P., Atkins, D., Kunz, R., Brozek, J., Montori, V., Jaeschke, R., Rind, D., Dahm, P., Meerpohl, J., Vist, G., Berliner, E., Norris, S., Falck-Ytter, Y., Murad, M. H., ... GRADE Working Group. (2011). GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(12), 1311–1316. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>
- Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Fagot Gandet, F., Fafi-Kremer, S., Castelain, V., Schneider, F., Grunebaum, L., Anglés-Cano, E., Sattler, L., Mertes, P.-M., & Meziani, F. (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*, 46(6), 1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
- Leonard-Lorant, I., Delabranche, X., Severac, F., Helms, J., Pauzet, C., Collange, O., Schneider, F., Labani, A., Bilbault, P., Moliere, S., Leyendecker, P., Roy, C., & Ohana, M. (2020). Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology*, 201561. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>

- Liu, X. et al. (2020). *Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment*. <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/1610>
- 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: JTH*. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>
- Longchamp, A., Longchamp, J., Manzocchi-Besson, S., Whiting, L., Haller, C., Jeanneret, S., Godio, M., Martinez, J. J. G., Bonjour, T., Caillat, M., Maitre, G., Thaler, J. M., Pantet, R., Donner, V., Dumoulin, A., Emonet, S., Greub, G., Friolet, R., Robert-Ebadi, H., ... Delaloye, J. (s/f). Venous Thromboembolism in Critically Ill Patients with Covid-19: Results of a Screening Study for Deep Vein Thrombosis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis, n/a(n/a)*. <https://doi.org/10.1002/rth2.12376>
- Maldonado, E., Tao, D., & Mackey, K. (2020). Antithrombotic Therapies in COVID-19 Disease: A Systematic Review. *Journal of General Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05906-y>
- Marone, E. M., & Rinaldi, L. F. (2020). Upsurge of deep venous thrombosis in patients affected by COVID-19: Preliminary data and possible explanations. *Journal of Vascular Surgery. Venous and Lymphatic Disorders*, 8(4), 694–695. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.04.004>
- McGuinness, L. A., & Higgins, J. P. T. (2020). Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Research Synthesis Methods, n/a(n/a)*. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
- 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. (s/f). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, n/a(n/a)*. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
- Poissy Julien, Goutay Julien, Caplan Morgan, Parmentier Erika, Duburcq Thibault, Lassalle Fanny, Jeanpierre Emmanuelle, Rauch Antoine, Labreuche Julien, & Susen Sophie. (s/f). Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation, 0(0)*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
- Shi, C., Wang, C., Wang, H., Yang, C., Cai, F., Zeng, F., Cheng, F., Liu, Y., Zhou, T., Deng, B., Vlodavsky, I., Li, J., & Zhang, Y. (2020). The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: A retrospective clinical study. *MedRxiv*, 2020.03.28.20046144. <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20046144>
- Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A.-W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., ... Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 355. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). 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>
- Trinh, M., Chang, D. R., Govindarajulu, U. S., Kane, E., Fuster, V., Kohli-Seth, R., Ahmed, S., Levin, M. A., & Chen, M. D. (2020). Therapeutic Anticoagulation Is Associated with Decreased Mortality in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *MedRxiv*, 2020.05.30.20117929. <https://doi.org/10.1101/2020.05.30.20117929>

X. ANEXOS

Anexo 01. Estrategias de búsqueda

Medline / Pubmed

Fecha de búsqueda: 15 de junio de 2020

Límite de fecha: Del 01 de enero de 2020 al 15 de junio 2020

Nro	Estrategia de búsqueda	Nro de estudios
1	((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome"))))	50,977
2	Anticoagulants[Mesh] OR Heparin[Mesh]	125,148
3	Anticoagulant[Text Word] OR heparin[Text Word] OR "low molecular weight heparin"[Text Word] OR "enoxaparin"[Text Word] OR "thromboprophylaxis"[Text Word]	136,952
4	(thrombus*[Text Word] OR thrombopro*[Text Word] OR thrombotic*[Text Word] OR thrombolic*[Text Word] OR thromboemboli*[Text Word] OR thrombos*[Text Word] OR embol*[Text Word] OR microembol*[Text Word]) AND (prophylaxis[Text Word] OR 'prophylactic'[Text Word] OR 'prevention'[Text Word] OR 'preventative'[Text Word] OR 'chemoprophylaxis'[Text Word] OR 'antithrombotic prophylaxis'[Text Word] OR 'reduction'[Text Word] OR anticoag*[Text Word] OR 'heparin'[Text Word] OR 'thromboprophylaxis'[Text Word])	119,884
5	("Thrombosis/drug therapy"[Mesh] OR "Thrombosis/prevention and control"[Mesh])	35,109
6	("Thromboembolism/drug therapy"[Mesh] OR "Thromboembolism/prevention and control"[Mesh])	20,423
7	("Pulmonary Embolism/drug therapy"[Mesh] OR "Pulmonary Embolism/prevention and control"[Mesh])	9,586
8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	242,679
9	#1 AND #8	278
10	Filters: from 2020 - 2020	233

Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 15 de junio de 2020

Límite de fecha: De Enero 2020 a Junio 2020

ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees 179
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees 18
#3	MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees 9

#4	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees	137
#5	MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees	1
#6	"2019 novel coronavirus"	17
#7	coronavir*	418
#8	coronavirus*	3
#9	"corona virus"	47
#10	"virus corona"	1
#11	"corono virus"	7
#12	"virus corono"	0
#13	hcov*	10
#14	"COVID-19"	560
#15	covid19*	54
#16	"covid 19"	560
#17	"2019-nCoV"	11
#18	cv19*	0
#19	"cv-19"	10
#20	"cv 19"	10
#21	"n-cov"	16
#22	ncov*	52
#23	"sars-cov-2"	35
#24	(wuhan* AND (virus OR viruses OR viral))	105
#25	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	294
#26	"SARS-CoV"	39
#27	"SARS Cov"	39
#28	"sars-coronavirus"	21
#29	"severe acute respiratory syndrome"	243
#30	hcov	9
#31	"mers-cov"	1
#32	"mers cov"	1
#33	"middle east respiratory syndrome"	35
#34	"middle-east respiratory syndrome"	35
#35	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	893
#36	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	4546
#37	MeSH descriptor: [Heparin] explode all trees	4758
#38	Anticoagulant OR heparin OR "low molecular weight heparin" OR "enoxaparin" OR thromboprophylaxis	17583
#39	MeSH descriptor: [Thrombosis] explode all trees and with qualifier(s): [drug therapy - DT, prevention & control - PC]	2618
#40	MeSH descriptor: [Thromboembolism] explode all trees and with qualifier(s): [drug therapy - DT, prevention & control - PC]	1324
#41	MeSH descriptor: [Pulmonary Embolism] explode all trees and with qualifier(s): [drug therapy - DT, prevention & control - PC]	564
#42	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	20552
#43	#35 AND #42	21
#44	#43 with Cochrane Library publication date Between Jan 2020 and Jun 2020, in Cochrane Reviews, Trials	16

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS

Fecha de búsqueda: 15 de junio 2020

Límites de búsqueda: Año 2020

Términos	Ítems
tw:((tw:(anticoagulant OR anticoagulants OR heparin OR "low molecular weight heparin" OR "enoxaparin" OR thromboprophylaxis))) AND year_cluster:("2020")	150

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OPS

Fecha de búsqueda: 15 de junio 2020

Términos	Ítems
anticoagulant OR anticoagulants OR heparin OR "low molecular weight heparin" OR "enoxaparin" OR thromboprophylaxis	13
Seleccionadas	05

COVID-19 Study Register de Cochrane

Fecha de búsqueda: 15 de junio 2020

Términos	Resultado
anticoagulant OR anticoagulants OR heparin OR "low molecular weight heparin" OR "enoxaparin" OR thromboprophylaxis	106

medRxiv

Fecha de búsqueda: 15 de junio 2020

Límite de fecha: Del 01 de enero de 2020 al 15 de junio 2020

Términos	Resultado
"(COVID-19 OR coronavirus) AND anticoagulants OR heparin OR "enoxaparin" OR thromboprophylaxis"	137

Plataforma L·OVE para COVID-19 de la Fundación Epistemonikos

Fecha de búsqueda: 15 de junio.

Búsqueda manual	Resultado
Filtro para Tipo de pregunta: Prevention and Treatment/ Pharmacological interventions/ Antithrombotics/Heparins	26

Adicionalmente, se efectuó una segunda búsqueda el 24 de junio 2020 pero no se identificaron nuevos estudios que cumplieran criterios de elegibilidad.

Anexo 02. Flujograma de selección de estudios

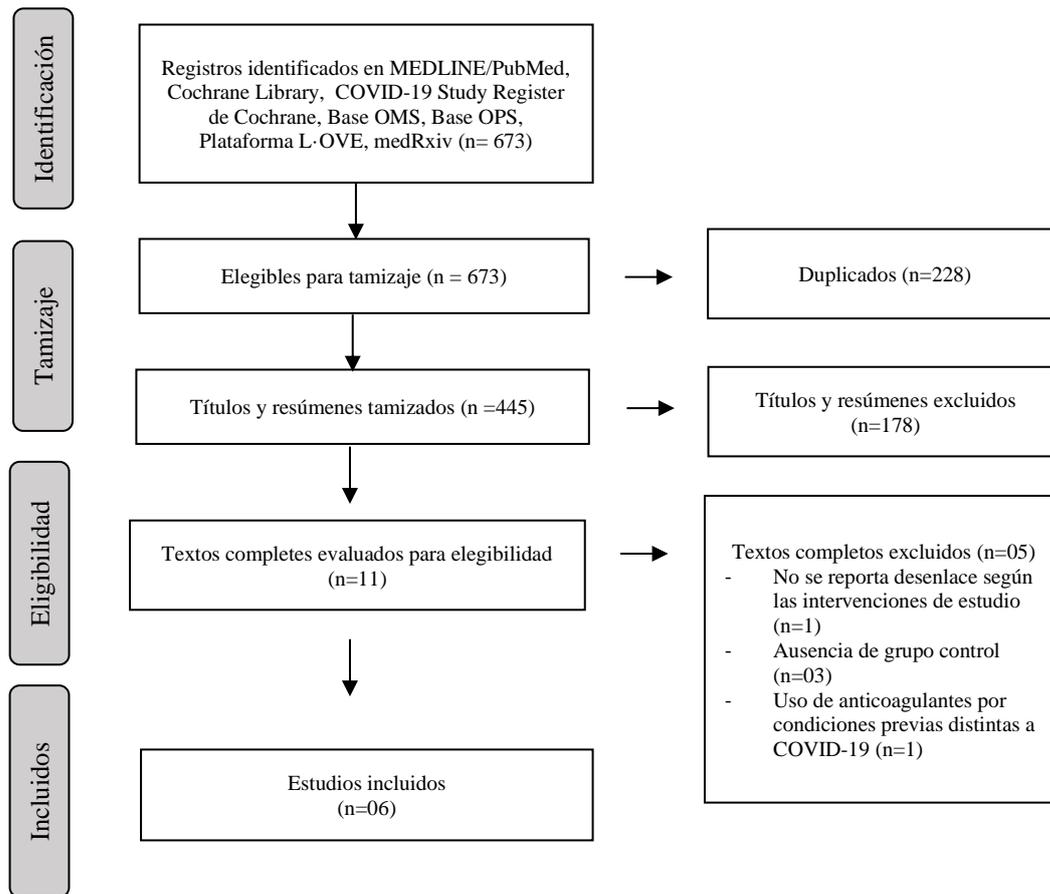


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

Anexo 03. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo

Nº	Autor	Título del artículo	Motivo de exclusión
1	Somani et al	Characterization of Patients Who Return to Hospital Following Discharge from Hospitalization For COVID-19	Pacientes recibieron diversas formas de anticoagulación (oral y parenteral) y no se reporta resultado para heparinas
2	Parra et al	Hospital readmissions of discharged patients with COVID-19	Estudio caso-control, donde los pacientes recibieron dosis profiláctica tras el alta hospitalaria. Ausencia de grupo control.
3	Klok et al	Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19	Ausencia de un grupo control. Reporta incidencia de eventos trombóticos en una cohorte única donde todos recibieron trombo profilaxis
4	Klok et al	Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis.	Ausencia de un grupo control. Información adicional de un artículo previo. Reporta incidencia de eventos trombóticos en una cohorte única donde todos recibieron trombo profilaxis
5	Russo et al	Clinical impact of pre-admission antithrombotic therapy in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter observational study.	Incluyó pacientes que eran usuarios de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios por otras condiciones previas, distintas a COVID-19

Anexo 04. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios identificados

Evaluación del Riesgo de sesgo de los estudios no randomizados (observacionales) mediante la Herramienta ROBINS-I

Estudio	Sesgo por factores de confusión	Sesgo en la selección de participantes	Sesgo en la clasificación de intervenciones	Sesgo por desviaciones en el tratamiento	Sesgo por datos incompletos	Sesgo en la medición del desenlace	Sesgo en la selección/reporte del resultado	Sesgo global
Tang et al 2020	Serio El estudio es retrospectivo y esta afectado por sesgo residual por otros confusores no controlados a pesar del análisis multivariable efectuado, por lo que otros factores pueden explicar el desenlace. No se brinda información respecto a las características basales o factores de pronóstico entre grupos.	Serio Estudio retrospectivo. Las comorbilidades o severidad de la enfermedad pudieron influenciar en que un paciente reciba la intervención o el comparador, y a su vez esta comorbilidad o severidad está relacionada a los desenlaces evaluados y esto no pudo ser ajustado en el análisis.	Serio El grupo comparador incluyó a pacientes que pudieron recibir heparina menos de 7 días. No se precisa la proporción ni duración exacta. No es posible garantizar que la administración de la intervención fue estandarizada	Serio Las co-intervenciones incluyeron antivirales y tratamiento de soporte. No hay información de su distribución entre los grupos. No es posible garantizar que la atención se dio de forma similar y estandarizada entre los grupos	Bajo El desenlace se reporta en todos los sujetos.	Bajo No se considera que la falta de cegamiento haya influenciado en la evaluación del desenlace mortalidad	Serio La información es limitada en la sección Métodos respecto a los desenlaces planificados. El objetivo del estudio era validar la utilidad del score SIC, sin embargo se reportan factores asociados a mortalidad. No hay información de un registro del protocolo.	Serio
Shi et al 2020	Crítico El estudio es retrospectivo y esta afectado por factores confusores no evaluados ni controlados, por lo que otros factores pueden explicar el desenlace. Se observó diferencias en las características basales y factores de pronóstico entre grupos.	Serio Estudio retrospectivo. Las comorbilidades o severidad de la enfermedad pudieron influenciar en que un paciente reciba la intervención o el comparador, y a su vez esta comorbilidad o severidad está relacionada a los desenlaces evaluados y esto no pudo ser ajustado en el análisis.	Moderado La intervención y el comparador estuvieron definidos, sin embargo, la clasificación se dio en forma retrospectiva	Serio Las co-intervenciones incluyeron antivirales y tratamiento de soporte con diferencias entre los grupos No es posible garantizar que la atención se dio de forma similar y estandarizada entre los grupos	Bajo El desenlace se reporta en todos los sujetos.	Bajo: para el desenlace de mortalidad, desenlace virológico y marcadores inflamatorios Serio: para el desenlace de duración de hospitalización, debido a que es probable que la falta de cegamiento influyera en su medición	Serio La información es limitada en la sección Métodos respecto a los desenlaces planificados y su evaluación. No se reporta el periodo de seguimiento para mortalidad No hay información de un registro del protocolo.	Crítico

Trinh et al 2020	Moderado El estudio es retrospectivo, y se empleó un puntaje de propensión y se efectuó un análisis ajustado por los factores de confusión que fueron considerados.	Serio Estudio retrospectivo. Las comorbilidades o severidad de la enfermedad pudieron influenciar en que un paciente reciba la intervención o el comparador, y a su vez esta comorbilidad o severidad está relacionada a los desenlaces evaluados	Moderado La intervención y el comparador estuvieron definidos, sin embargo, la clasificación se dio en forma retrospectiva	Serio Las co-intervenciones incluyeron antivirales y tratamiento de soporte con diferencias entre los grupos No es posible garantizar que la atención se dio de forma similar y estandarizada entre los grupos	Bajo El desenlace se reporta en todos los sujetos.	Bajo: para el desenlace de mortalidad y desenlaces de seguridad como sangrado. Serio: para el desenlace de duración de hospitalización y duración de estancia en UCI, debido a que es probable que la falta de cegamiento influyera en su medición	Serio No hay información de un registro del protocolo.	Serio
Llitjos 2020	Crítico El estudio es retrospectivo, existió diferencias entre los grupos respecto a características basales y de pronóstico: los niveles de Dímero D y PCR al ingreso a UCI fueron mas elevados en el grupo de dosis profiláctica. El puntaje SOFA fue mayor en el grupo de dosis terapéutica, y el nivel de PO2/FiO2 fue menor en este grupo. No se controló por estos factores en el análisis, es posible que los resultados estén afectados por sesgo residual por confusores no evaluados ni controlados	Serio La severidad o riesgo de trombosis condicionó que un paciente recibiera la intervención o el comparador, y esta condición a su vez pudo influir en el desenlace	Crítico 7 pacientes del grupo de dosis terapéutica, ya había recibido anticoagulación previo al ingreso a UCI (No hay información de la dosis recibida ni si su administración se debió o no a otras causas distintas de COVID-19) No hay información de dosis ni duración	Serio No es posible garantizar que la atención se dio de forma similar y estandarizada entre los grupos No hay información de las co-intervenciones recibidas	Crítico 7/26 pacientes continuaban en VM al término del estudio (26.9%), se desconoce el desenlace en éste grupo. No hay información de la duración del seguimiento.	Serio Para TEV: La ecografía duplex fueron realizada entre el día 1 a 3 del ingreso a UCI y es posible que el desenlace estuviera presente al ingreso. Para TEP: no se definen los criterios de insuficiencia respiratoria secundaria o persistente que motivara la realización de estudios para TEP Bajo: para el desenlace mortalidad.	Serio La información es limitada en la sección Métodos respecto a los desenlaces planificados. No hay información de un registro del protocolo.	Crítico

Ayerbe et al 2020	<p>Crítico</p> <p>El estudio es retrospectivo y esta afectado por sesgo residual por confusores no evaluados ni controlados con el análisis multivariado efectuado, por lo que otros factores pueden explicar el desenlace. No se brinda información respecto a las características basales o factores de pronóstico entre grupos.</p>	<p>Serio</p> <p>Las comorbilidades o severidad de la enfermedad pudieron influenciar en que un paciente reciba la intervención o el comparador, y a su vez estar relacionado al desenlace.</p>	<p>Serio</p> <p>La dosis, duración o vía de administración del tratamiento fue diversa entre los pacientes. No es posible garantizar que los tratamientos se dieron de forma estandarizada (se señala que hubo cambios del protocolo de atención)</p>	<p>Serio</p> <p>No es posible garantizar que los tratamientos y manejo se dieron de forma estandarizada entre los grupos</p>	<p>Serio</p> <p>Se excluyeron del análisis a 56 pacientes. Además no se tienen resultados de 327/2075 (15.8%) pacientes (201 seguían hospitalizados y 126 habían sido transferidos). La mediana de tiempo de seguimiento fue de sólo 8 días.</p>	<p>Bajo</p> <p>No se considera que la falta de cegamiento haya influenciado en la evaluación del desenlace mortalidad</p>	<p>Serio</p> <p>La información es muy limitada en la sección de Métodos respecto a los desenlaces planificados. No hay información de un registro del protocolo.</p>	<p>Crítico</p>
Liu et al 2020	<p>Crítico</p> <p>El estudio es retrospectivo y esta afectado por factores confusores no evaluados ni controlados, por lo que otros factores pueden explicar el desenlace. No se brinda información respecto a las características basales o factores de pronóstico entre grupos.</p>	<p>Serio</p> <p>Las comorbilidades o severidad de la enfermedad pudieron influenciar en que un paciente reciba la intervención o el comparador, y a su vez estar relacionado al desenlace</p>	<p>Serio</p> <p>La intervención y el comparador estuvieron definidos, sin embargo, la clasificación se dio e forma retrospectiva, no hay información de la dosis recibida ni su duración. No es posible garantizar que la administración de la intervención fue estandarizada</p>	<p>Serio</p> <p>No es posible garantizar que los tratamientos y manejo se dieron de forma estandarizada entre los grupos La información sobre co-intervenciones es limitada</p>	<p>Serio</p> <p>El desenlace mortalidad es reportado sólo en un subgrupo de pacientes</p>	<p>Bajo</p> <p>No se considera que la falta de cegamiento haya influenciado en la evaluación del desenlace mortalidad ni plaquetopenia severa.</p>	<p>Serio</p> <p>La información es limitada en la sección Métodos respecto a los desenlaces planificados. No hay información de un registro del protocolo.</p>	<p>Crítico</p>