

5. Jimenez D., Bikdeli B., Barrios D., et al. *Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism*. European Respiratory Journal, 2018; 51: 1800445.
6. Nigel S., Carrier M. *Prevention and treatment of cancer-associated thrombosis*. Current Oncology, 2020; 27(5): 275-278.
7. Donnelan E., Khorana A.A. *Cancer and venous thromboembolic disease: a review*. The Oncologist, 2017; 22: 199-207.
8. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. *Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management*. Thrombosis and Haemostasis, 2017; 117:1334-1349.
9. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., et al. *Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving chemotherapy*. Journal Thrombosis and Haemostasis, 2007; 5: 632-634.
10. Donnelan E., Kevane B., Bird B.R. *Cancer and venous thromboembolic disease: From molecular mechanisms to clinical management*. Current Oncology, 2014; 21: 134-143.
- Boccaccio C., Comoglio P.M. *Genetic link between cancer and thrombosis*. Journal of Clinical Oncology, 2009; 27: 4827-4833.
11. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. *Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update*. Journal of Clinical Oncology, 2019; 38: 496-520.
12. Petterson T.M., Marks R.S., Ashrani A.A., et al. *Risk of side-specific cancer in incident venous thromboembolism: a population-based study*. Thrombosis Research, 2015; 135: 472-478.
13. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., et al. *Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study*. Archives of Internal Medicine, 2000; 160: 809-815.
14. Rossel A., Robert-Ebadi H. and Marti C. *Preventing venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer: a narrative review*. Cancers, 2020; 12,612.
15. Mulder F.I., Bosch F.T. and van Es N. *Primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: where do we stand?* Cancers, 2020; 12,367.
16. Khorana A.A., Rubens D., Francis C.W. *Screening high-risk cancer patients for VTE: a prospective observational study*. Thrombosis Research, 2014; 143: 1205-1207.
17. Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M., et al. *Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update*. Journal of Clinical Oncology, 2013; 31: 2189-2204.

CZU: 613.13.131:579.834.1SARS-COV-2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.32>

## DEREGLĂRILE DE COAGULARE ÎN INFECȚIA CU SARS-COV-2 – PATOGENIE ȘI ABORDARE CLINICĂ

**Dumitru CHESOV<sup>1,2</sup>**, dr. în șt. med., **Oxana MUNTEANU<sup>1</sup>**, dr. în șt. med., conf. univ.,  
**Diana CALARAȘ<sup>1</sup>**, dr. în șt. med., **Cristina MACOVENCIUC<sup>1,3</sup>**,  
**Victor BOTNARU<sup>1</sup>**, dr. hab. în șt. med., prof. univ.

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,

<sup>2</sup>Centrul de cercetări din Borstel, Borstel, Germania,

<sup>3</sup>IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: [dumitru.chesov@usmf.md](mailto:dumitru.chesov@usmf.md)

### Rezumat

Chiar din primele luni de la înregistrarea noului virus SARS-CoV-2 tulburările de coagulare au reprezentat o trăsătură distinctivă a acestei infecții respiratorii. Pe parcursul evoluției pandemiei COVID-19 au apărut o multitudine de date, unele contradictorii, privitor la patogenia și managementul clinic al acestei coagulopatii. Prezentul articol trece în revistă informațiile existente la ora actuală la acest subiect.

**Cuvinte-cheie:** COVID-19, coagulopatie, SARS-CoV-2, anticoagulante.

### Summary. Coagulation abnormalities in SARS-CoV-2 infection – pathogenesis and clinical approach

Even from the first months after the detection of the novel SARS-CoV-2 virus, coagulation abnormalities have been a distinctive feature of this respiratory infection. During the evolution of the pandemic a bulk of data, some of them contradictory, on the pathogenesis and clinical management of this COVID-19 associated coagulopathy have been emerged. In the present paper we review most relevant data on this topic published at the present.

**Key-words:** COVID-19, coagulopathy, SARS-CoV-2, anticoagulants.

**Резюме. Нарушения свертывания крови при инфекции SARS-CoV-2 – патогенез и клинические**

С первых же месяцев после регистрации нового вируса SARS-CoV-2 отличительной особенностью этой респираторной инфекции были нарушения свертывания крови. В ходе развития пандемии появилось множество данных, некоторые противоречивые, относительно патогенеза и клинического ведения этой коагулопатии ассоциированной COVID-19. В этой статье приводится обзор научных данных, опубликованных по этой теме.

**Ключевые слова:** COVID-19, коагулопатия, SARS-CoV-2, антикоагулянты.

**Introducere.** Noul tip de coronavirus SARS-CoV-2 identificat în noiembrie 2019 a atins în termen record o răspândire pandemică [1]. Boala provocată de SARS-CoV-2 (COVID-19), afectând primar aparatul respirator, are și multiple manifestări extra-respiratorii, dintre care tulburările de hemostază par a fi o adevărată provocare atât în înțelegerea mecanismelor patogenetice, cât și în abordarea clinică [2]. Prezentă revistă de literatură sumarizează informațiile existente la moment privitor la aspectele patogenetice, prezentarea clinică și recomandările terapeutice la bolnavii COVID-19.

**Patogenia coagulopatiei asociate COVID-19**

Paradigma de baza, care explică aspectele patogenetice asociate trombozei la bolnavii cu COVID-19, descrie o acțiune interdependentă a mecanismelor răspunsului imun-inflamator și a celor de tromboză. Pentru a conceptualiza complexitatea fenomenelor coagulopatiei asociate COVID-19 (CAC), frecvent, este utilizat termenul de tromboză inflamatorie sau imuno-tromboză. În acest context au fost descrise mai multe mecanisme patogenetice, care contribuie la inflamație și la tromboza microvasculară, deși interconexiunile dintre acestea nu sunt pe deplin înțelese [3,4]. În scop instructiv acestea ar putea fi descrise din perspectiva componentelor clasice de coagulare precum leziunea endotelială, staza și hiprecuagulabilitatea [5,6].

**Leziunea endotelială***Lezarea directă a endoteliului*

Leziunea endotelială în mare parte este consecința acțiunii directe a virusul SARS-CoV-2, care pătrunde în celula endotelială (CE) prin legarea de receptorii enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) [7]. În consecință are loc creșterea nivelului de angiotensină II, cu efect de vasoconstricție și reducere a fluxului sanguin [8]. La fel, din CE sunt eliberați factorul von Willebrand (VWF) și selectina-P, care împreună cu fibrinogenul (crescut inclusiv secundar inflamației), favorizează adeziunea și agregare trombocitelor [9]. Acest proces este susținut și de eliberarea citokinelor trofice din CE, care intensifică producția trombocitelor [10]. Trombocitele mobilizate eliberează VEGF (*vascular endothelial growth factor*), care amplifică expresia factorului tisular (TF) în CE, stimulând în continuare cascada de coagulare [9].

Lezarea CE are ca rezultat pierderea integrității vasculare cu expunerea componentelor matricei subendoteliale, dintre care colagenul și TF sunt considerați principalii activatori ai cascadei de coagulare

[10]. În consecință, deteriorarea endotelială de către SARS-CoV-2 poate declanșa atât mecanismele hemostazei primare (activarea trombocitelor), cât și ale hemostazei secundare (activarea cascadei de coagulare cu formarea fibrinei) [10].

În COVID-19 au fost raportate și nivelurile serice crescute ale angiopoietinei-2. Angiopoietina-2 este un alt mediator important cu efecte procoagulante de origine endotelială [11]. Angiopoietina-2 se leagă de receptorul Tie2 exprimat pe CE în mod competitiv cu angiopoietina-1 și suprimă efectul antiinflamator, anticoagulant și antiapoptotic al acesteia [12].

*Sistemul complementului*

Virusul SARS-CoV-2 poate activa sistemul complementului pe toate cele trei cunoscute – clasică, alternativă și lectinică. În rezultat are loc formarea anafilatoxinei C5a, precum și a fragmentului C5b, responsabil de formarea pe suprafața celulelor țintă (endoteliocitelor) a complexului de atac al membranei C5b-9, astfel determinând endotelită [13].

*Sistemul imun înăscut*

Nivelurile crescute de citokine precum IL-6, IL-1 și TNF, asociate infecției cu SARS-CoV-2, de asemenea sunt responsabile de endotelită și de inducerea fenotipului adeziv al CE [14]. Chemokinele inflamatorii favorizează infiltrarea vaselor de calibru mic cu neutrofile, care produc cantități mari de mediatori histotoksici, inclusiv specii reactive de oxigen (ROS), DAMP și capcane extracelulare neutrofilice (NETs), promovând procesele de imunotromboză [14]. TF și citokinele eliberate de macrofagele activate potențază cercul vicios prin degradarea glicocalixului endotelial și activarea cascadei de coagulare. Aceste procese sunt inefficient compensate de creșterea inhibitorului căii factorului tisular (tissue factor pathway inhibitor – TFPI), care este produs în principal de CE [15]. În același timp, mecanismele de anticoagulare asociate CE, în special sistemul proteinei C, sunt afectate de citokinele pro-inflamatorii [15]. Mecanismele descrise sunt potențate progresiv prin dezvoltarea hipoxiei locale [14], stabilirea unei bucle de feed-back trombo-inflamator pozitiv în vasele pulmonare de calibru mic cu dezvoltarea microtrombozei intrapulmonare localizate [15].

*Sistemul imun adaptiv*

Prezența autoanticorpilor precum anticorpii antifosfolipidici este frecvent observată în COVID-19 [16]. Anticorpii antifosfolipidici, inclusiv anticoagulantul lupic, anticardiolipina și anticorpii anti-be-

ta-2-glicoproteină-I ( $\alpha\beta 2\text{GPI}$ ) pot induce depunerea complexelor imune în peretele vascular cu dezvoltarea unei vasculite generalizate [17]. Rolul definitiv al anticorpilor antifosfolipidici în coagulopatia asociată COVID-19 (CAC) încă urmează a fi stabilit.

### *Fibrinoliza*

Ca răspuns la depunerea fibrinei în microcirculația pulmonară crește fibrinoliza locală, care este stimulată de activatorul plasminogenului de tip urokinaza (u-PA), eliberat de macrofagele alveolare [18]. Hiperfibrinoliza se manifestă prin creșterea D-dimerilor și a produselor de degradare a fibrinei (PDF) [17].

### *Staza*

Staza sanguină este un fenomen critic în promovarea coagulării, care în cazul bolnavilor COVID-19 este condiționat de imobilizarea pacienților în condițiile de spital, în special a celor critici [17].

### *Hipercoagulabilitatea*

Creșterea nivelului seric al mai multor factori procoagulanți precum factorul von Willebrand, FVI-II, TF, D-dimerii, fibrinogenul, capcanele extracelulare de neutrofile, microparticulele protrombotice și fosfolipidele anionice, caracterizează starea de hipercoagulabilitate la bolnavii SARS-CoV-2 și este în concordanță cu riscul crescut de evenimente trombotice la acești pacienți [19].

Deși coagulopatia asociată COVID-19 are majorarea D-dimerilor ca și punct de tangență cu sindromul CID, spre deosebire de CID-ul clasic din sepsisul bacterian sau traumatism, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activată (TTPa) sau timpului de protrombină (PT) este minimă, trombocitopenia este ușoară sau absentă, iar majorarea tipică a valorilor fibrinogenului și a activității factorului VIII sugerează că în COVID-19 nu are loc o coagulopatie de consum (14). Astfel, coagulopatia asociată infecției cu SRAS-CoV-2 se prezintă mai curând ca o stare de hipercoagulare, asociată cu microangiopatie trombotică, localizată la nivel pulmonar, dar cu potențial de extindere și în alte organe, similitudinile clinice și de laborator cu CID-ul fiind observate doar la bolnavii extrem de gravi aflați într-un stadiu terminal.<sup>19, 20 2316</sup> (Tabelul 1).

**Manifestări clinice.** Expresiile clinice ale stării de hipercoagulare asociată infecției cu virusul SARS-CoV-2 sunt variate, implicând atât patul vascular venos, cât și cel arterial [20]2019, Wuhan, China, has experienced an outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19. Evenimentele trombotice de regulă însoțesc sau complică leziunea de bază a aparatului respirator (pneumonia) dar, pot fi manifestări de debut sau chiar singure expresii ale infecției prin SARS-CoV-2. Simptomele și semnele clinice determinate de diverse tipuri de evenimente trombotice, venoase sau arteriale, pe care le prezintă bolnavii cu COVID-19, nu diferă de cele clasice,

particularitatea fiind mai curând dată de frecvența acestor fenomene, unii factori de risc, dar și mascarea manifestărilor clinice de către simptomele infecției virale. Ambele tipuri de evenimente trombotice, venoase sau arteriale, se asociază cu un risc sporit de deces la bolnavii cu COVID-19 [21].

Manifestările trombembolismului venos (TEV) includ în special tromboza venoasă profundă (TVP) extinsă și trombembolismul pulmonar. Incidența TEV la bolnavii COVID-19 a fost mult mai mare în cohorte de bolnavi descrise în primele luni ale pandemiei față de cea din rapoartele ulterioare – inițial la pacienții internați în secțiile de terapie intensivă (STI) incidența TEV a variat între 20-43%, ulterior reducându-se la 7-14% [22,23]. Eficientizarea intervențiilor terapeutice pe parcursul evoluției pandemiei ar putea în parte explica fenomenul. Incidența TEV la pacienții cu forme severe de COVID-19 este mai înaltă comparativ cu cohorte similare de pacienți cu gripă sau SDRA de etiologie non-COVID, în care TEV nu depășește 8% [24]. Frecvența TEV este dependentă de severitatea infecției cu SARS-CoV-2: astfel la bolnavii spitalizați în secții non-STI incidența TEV simptomatic este semnificativ mai mică față de cea la bolnavii gravi din STI, fiind de doar 3-8% și se pare că este mult mai mică la pacienții care nu au necesitat spitalizare [25,26]. În același timp, în cazul screening-ului activ prin ultrasonografie duplex, indiferent de prezența simptomelor, la bolnavii spitalizați în secțiile non-ATI, TVP s-a evidențiat în 21% dintre cazuri [27]. Riscul TEV în perioada de post externare pare a fi similar sau doar ușor crescut comparativ cu pacienții non-COVID [28].

Printre factorii de risc sporit pentru dezvoltarea TEV la pacienții cu SRAS-COV2 au fost descriși vârsta înaintată, sexul masculin, boala coronariană, infarctul miocardic în antecedente, nivelul seric al D-dimerilor la momentul spitalizării peste 500 ng/ml [26]. De remarcat că la majoritatea pacienților cu forme severe de COVID-19 TEV a survenit chiar pe fondal de tratament anticoagulant profilactic.

Fenomenele trombocite arteriale la bolnavii cu COVID-19 pot implica arterele membrelor, arterele cerebrale, coronariene sau viscerale. Evenimente arteriale ischemice centrale precum AVC-ul ischemic și infarctul miocardic au fost raportate cu o frecvență de 1-3% și 8%, respectiv [23][26]. Ischemia arterială periferică a fost descrisă atât la bolnavii cu forme severe cât și moderate de COVID-19. Factorii de risc pentru trombozele arteriale sunt în parte similari cu cei pentru TEV și includ vârsta înaintată, sexul masculin, istoricul de infarct miocardic, nivelul seric al D-dimerilor peste 230 ng/ml la momentul spitalizării [26][21].

Sindroamele hemoragice la bolnavii cu COVID-19 sunt rare, în special fiind secundare tratamentului anticoagulant.

**Examen paraclinic.** Evaluarea tulburărilor de coagulare la pacienții cu COVID-19 poate fi o provocare din mai multe considerente, printre cele mai importante

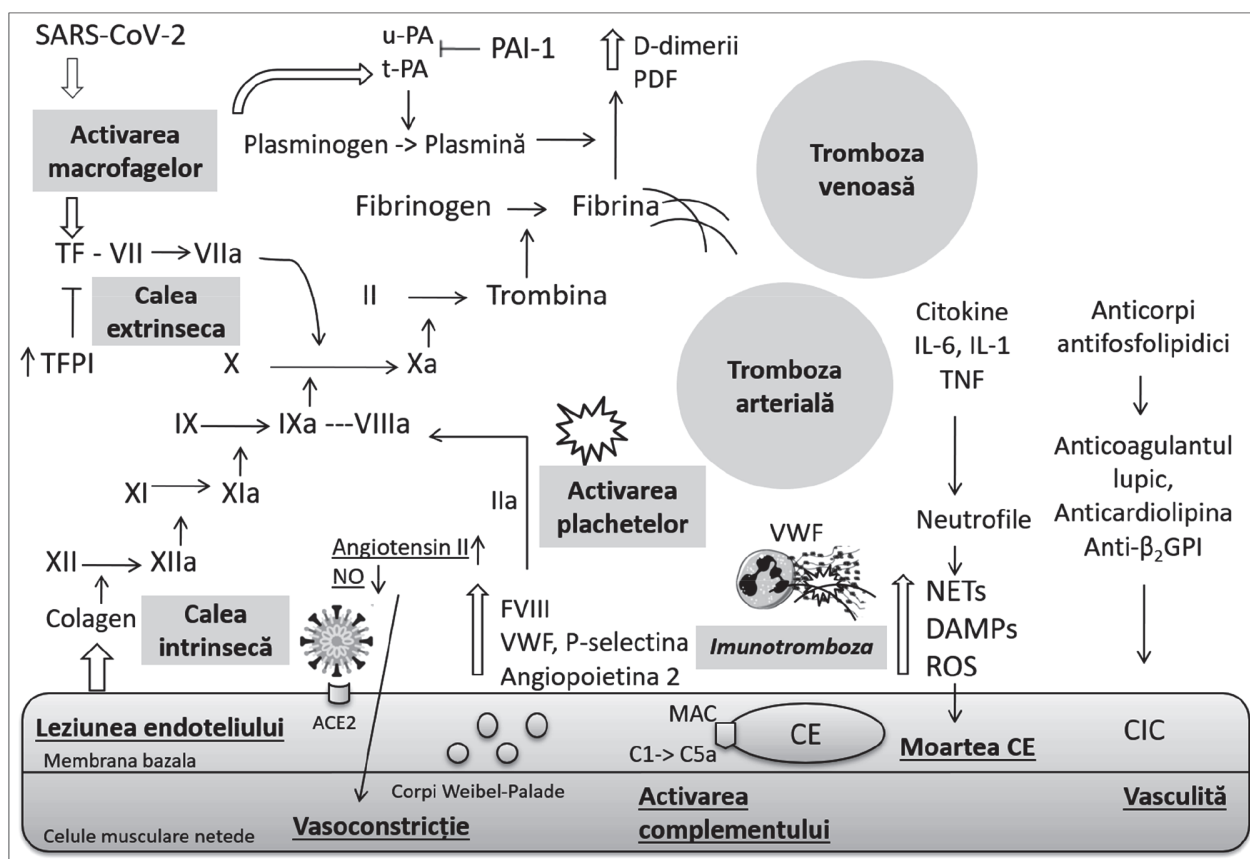


Figura 1. Elementele patogenetice ale coagulopatiei asociate COVID 19

AII – angiotensina 2, ACE2 – receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2, anti-β2GPI – anticorpi anti-beta-2-glicoproteină-I, CE – celula endotelială, CIC – complexe imune circulante, DAMPs – tiparele moleculare asociate deteriorării, MAC – complexul de atac al membranei, NETs – capcane neutrofile extracelulare, NO – oxidul nitric, PAI-1 – activatorul inhibitorului plasminogenului, PDF – produși de degradare a fibrinei, ROS – specii de oxigen reactiv, TF – factorul țisular, TFPI – inhibitorul căii factorului tisular, TNF – factorul de necroză tumorală, t-PA – activatorul de plasminogen tip tisular, u-PA – activatorul plasminogenului de tip urokinaza, VWF – factorul von Willebrand.

fiind lipsa la moment a datelor concludente privind la faptul, care dintre devierile parametrilor de laborator ar avea relevanță clinică majoră, precum și imposibilitatea efectuării investigațiilor imagistice la pacienții critici și cei potențial contagioși.

În scopul evaluării tulburărilor de coagulare din COVID-19 mai multe societăți internaționale de profil recomandă efectuarea de rutină a următoarelor teste: hemoleucograma cu aprecierea numărului de trombocite, PT, TTPa, fibrinogenul și D-dimerii [29,30]. Recomandarea vizează doar bolnavii spitalizați și nu prevede efectuarea acestor teste de rutină în ambulatoriu.

Modificările posibile ale acestor parametri includ: pentru PT și TTPa – valori normale sau ușor majorate, pentru trombocite – număr normal sau ușor majorat, pentru fibrinogen și D-dimeri – valori normale sau crescute inclusiv mult peste valoarea de referință [31]. Valorile mult majorate ale D-dimerilor corelează cu severitatea bolii și cu rata mortalității [32].

Frecvența efectuării repetate a testelor de evaluare a hemostazei enumerate mai sus este condiționată

de severitatea bolii, de valorile inițiale și dinamica acestor parametri. Aprecierea zilnică a D-dimerilor pentru a ghida intervențiile legate de starea de hipercoagulabilitate, de regulă nu este recomandată.

În cadrul evaluării pacienților în plan de TEP, valorile normale ale D-dimerilor (de regulă rar observate la pacienții cu COVID-19 în stare critică) sunt suficiente pentru a exclude TEP în caz de probabilitate pre-test joasă sau moderată. Majorarea D-dimerilor nu este specifică doar pentru TVP și nu este suficientă pentru a stabili diagnosticul.

Deciziile terapeutice nu ar trebui luate exclusiv în baza rezultatelor de laborator, ci într-un context clinic sugestiv. Rezultate mai puțin tipice, ca spre exemplu un TTPa mult prelungit (disproporțional față de PT), nivelele scăzute de fibrinogen sau trombocitopenia severă, de regulă sugerează o patologie asociată, care necesită investigații suplimentare.

O cauză de prelungire izolată a TTPa ar putea fi apariția la bolnavii COVID-19 a anticorpilor antifosfolipidici (aPL) [33, 34]. De regulă, aceștia dispar după rezol-



*Tabelul 1*

**Modificările parametrilor hemostazei în coagulaoptia asociată COVID-19 și în CID**

	<b>Coagulopatie asociată COVID-19</b>	<b>Coagulare intravasculară diseminată</b>
<b>Manifestări clinice majore</b>	Tromboza	Sângerare
<b>PT</b>	Norma/crescut	Crescut
<b>TTPa</b>	Norma/crescut	Crescut
<b>Număr de trombocite</b>	Norma/crescut/scăzut	Scăzut
<b>Fibrinogenul</b>	Crescut	Scăzut
<b>D-dimerii</b>	Crescut	Crescut
<b>VFW și activitatea factorului VIII</b>	Crescut	Crescut
<b>Anticorpi anticardiolipină</b>	Pozitiv	Negativ
<b>Proteina C</b>	Crescut	Scăzut

varea infecției SARS-CoV-2, fiind un răspuns la infecția virală acută, observat și la alte tipuri de virusuri [35] exploring the involvement of antiphospholipid antibodies (aPL. Totuși, prezența aPL ar putea corela cu fenomenele trombotice la pacienții cu COVID-19 [36]. Prezența autoanticorpilor ar putea avea implicații la distanță în creșterea riscului trombotic la pacienții cu COVID-19, precum și implicații terapeutice din perspectiva utilizării plasmei convalescente, care având autoanticorpilor ar putea transmite astfel riscul protrombotic de la donator unui pacient critic [36]. Datorită creșterii nespecifice a aPL în majoritatea cazurilor de COVID -19, testarea de rutină a acestora nu este recomandată.

Mai multe studii au evidențiat o activitate crescută a factorului VIII și factorului von Willebrand, precum și o deviere minoră în nivelul anticoagulanților naturali (scădere ușoară a antitrombinei, a proteinei C și proteinei S) [34,37] (Tabelul 2), aceștia, de regulă, nu se testează de rutină.

La fel, nu se efectuează în mod curent investigații imagistice pentru screening, datorită expunerii neterminate a personalului medical la riscul de contaminare, fără un beneficiu relevant clinic. Însă, investigațiile imagistice sunt necesare în cazul pacienților simptomatici. La pacienții cu semne clinice sugestive de TEP (hipotensiune, tahicardie, statut respirator alterat, factori de risc pentru tromboză) tomografia computerizată cu angiografie pulmonară este investigația de elecție pentru confirmare sau infirmare. De alternativă, poate fi utilizată scintigrafia de ventilație-perfuzie, deși ar putea fi imposibil de efectuat la pacienții cu implicare pulmonară importantă din COVID-19.

Datele din studii care au utilizat trombelastografia ca metodă de evaluare a tulburărilor de coagulare la pacienții cu COVID-19 au relevat scurtarea timpului de reacție (R) la circa jumătate dintre pacienți, ceea ce sugerează formare precoce de trombină, scurtarea timpului de formare a cheagului (K), fapt ce atestă generarea sporită de fibrină și sporirea amplitudinei maxime (MA), sugerând o duritate mai mare a cheagului – ambele în peste ¾ cazuri, și reducerea lizei cheagului la 30 minute (LY30) – fapt ce indică o fibrinoliză redusă [38].

### **Tratamentul tulburărilor de coagulare la bolnavii COVID-19**

Prezența unui statut de hipercoagulabilitate la pacienții cu COVID-19, comparativ cu alte infecții virale acute severe, a determinat o abordare diferită a recomandărilor de tratament anticoagulant, la acești pacienți [39,40].

Administrarea tratamentului antitrombotic la pacienții COVID-19 are ca scop: profilaxia și tratamentul coagulopatiei intravasculare pulmonare, trombozei venoase profunde și embolismului pulmonar, precum și a evenimentelor trombotice arteriale [41].

#### *Tratamentul anticoagulant profilactic în formele ușoare de boală îngrijite în ambulatoriu*

La pacienții cu forme asimptomatice sau ușoare de infecție SARS-CoV-2, măsurile de reducere a riscurilor trombotice sunt prioritar nonfarmacologice și includ evitarea sedentarismului, deshidratării și păstrarea activității în perioada de izolare [41]. O excepție vor fi pacienții anticoagulați cronic și pacienții cu risc tromboembolic înalt generat de alte stări morbide, la care se va continua terapia anticoagulantă deja administrată la momentul diagnosticării COVID-19. În aceste cazuri medicația anticoagulantă trebuie administrată în doze optime cu monitorizarea parametrilor serici ai coagulării pentru a evita complicațiile hemoragice.

Identificarea posibilibor candidați la tromboprofilaxie ambulatorie pe baza profilului lor clinic și a istoricului medical (supraponderalitate, comorbidități, factori de risc cardiovascular, imobilizare, antecedente de TVP, terapie hormonală, trombofilie familială, cancer activ etc.) va fi efectuată prin calcularea riscului tromboembolic, utilizând scorurile Padua [42] sau IMPOVE [43] (tabelele 3, 4).

#### *Tratamentul anticoagulant profilactic la pacienții simptomatici spitalizați cu COVID-19*

Toți pacienții COVID-19 simptomatici, spitalizați, trebuie să beneficieze de medicație anticoagulantă, excepție fiind cazurile cu contraindicații majore (sângerare activă) [30,41,44,45]. Prelungirea PT sau TTPa nu sunt contraindicații pentru terapia anticoagulantă, dar aceasta se va opri în trombocitopeniei sub  $25 \times 10^9/l$  ( $25\,000/mm^3$ ) și/sau la valoarea fibrinogenului sub  $0,5\,g/l$  [30].

Regimul terapeutic (profilactic sau curativ) va fi selectat în mod individual, în funcție de clasa de risc tromboembolic (evaluat prin scorurile Padua sau IM-

Tabelul 2

**Scorul Padua** (scor  $\geq 4$  – risc tromboembolic înalt) [42]

Caracteristici	Scor
Cancer activ *	3
Istoric de embolism pulmonar/tromboză venoasă profundă	3
Mobilitate redusă**	3
Trombofilie diagnosticată***	3
Traumatisme/intervenții chirurgicale recente ( $\leq 1$ lună)	2
Vârsta $\geq 70$ ani	1
Insuficiență cardiacă și/sau insuficiență respiratorie	1
Infarct miocardic acut sau AVC ischemic	1
Infecție acută și/sau boli reumatologice	1
Obezitate ( $IMC \geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )	1
Tratament hormonal	1

- \* Pacienți cu metastaze și/sau care au urmat chimioterapie/radioterapie în ultimele 6 luni
- \*\* Imobilizare la pat (cu posibilitatea deplasării la baie), fie datorită limitărilor pacientului, fie la recomandare medicală, timp de cel puțin 3 zile
- \*\*\* Deficit de antitrombină, proteina C sau proteina S, factor V Leiden, mutația protrombinei G20210A, sindrom antifosfolipidic

PROVE), luând în considerație severitatea afecțiunii, particularitățile individuale și riscul hemoragic [30,41,44,45]. În grupul pacienților cu risc crescut se vor include și pacienții care prezintă: simptome de insuficiență respiratorie (frecvența respiratorie  $> 24$  respirații/minut,  $SaO_2 < 90\%$ ), valori crescute ale proteinei C reactive sau ale fibrinogenului, valori în creștere ale D-dimerilor (pornind de la valori mai mare de 3 ori față de limita superioară a normalului) [30,44,45].

Tabelul 3

**Scorul IMPROVE** (scor  $\geq 4$  – risc tromboembolic înalt) [43]

Caracteristici	Scor
Istoric de tromboză venoasă profundă	3
Trombofilie diagnosticată	2
Pareza extremităților inferioare pe parcursul spitalizării	2
Cancer activ	2
Imobilizare pe parcursul $\geq 7$ zile	1
Inernare în STI sau DU boli coronariene	1
Vârsta $\geq 60$ ani	1

**IMPROVE** – International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism

La majoritatea pacienților cu risc tromboembolic redus este suficientă administrarea regimurilor profilactice de anticoagulare (tabelul 5). Pacienților cu risc tromboembolic crescut (scor Padua  $\geq 4$ , IMPROVE  $\geq 4$ ) și risc hemoragic mic li se va indica anticoagulare în doze curative (tabelul 6). Un risc sporit de dezvoltare a TEV comportă și pacienții cu o formă moderată de COVID-19, dar cu obezitate sau cu un sindrom inflamator important (parametru neinclus în scorurile de predicție a riscului de tromboză Padua și IMPROVE), ceea ce argumentează tratamentul anticoagulant în doze curative și pentru aceste grupuri de bolnavi [46].

Clasa de risc tromboembolic se va reevalua periodic funcție de modificarea tabloului clinic, parametrelor biologici sau imagistici.

Heparinele sunt clasa de anticoagulanți de preferat la pacienții spitalizați cu COVID-19. Dozele de heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) se vor ajusta

Tabelul 4

**Regimul anticoagulant profilactic la pacienții spitalizați cu COVID-19** (12,27,29)

	Clearance creatinină (ml/min)	IMC $< 30$ kg/m <sup>2</sup>	IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>
Profilaxia cu doze standard/pacienți spitalizați în secțiile de profil general	$\geq 30$	Enoxaparina 4000 UI/24h Dalteparina 5000 UI/24h Nadroparina 2850 UI/24h Tinzaparina 4500 UI/24h Fondaparina 2,5 mg/24h	Enoxaparina 4000 UI/12h Nadroparina 5700 UI/24h Fondaparina 5 mg/24h
	20-30	Enoxaparina 2000 UI/24h Tinzaparina 3500 UI/24h	HNF 5000 UIx3/24h
	$< 20$	HNF 5000 UIx2/24h Ținta terapeutică anti-Factor Xa 0.3-0.5 UI/ml	HNF 5000 UIx3/24h Ținta terapeutică anti-Factor Xa 0.5-0.7 UI/ml
Profilaxia cu doze majorate/pacienți spitalizați în secțiile de terapie intensivă	$\geq 30$	Enoxaparina 4000 UI/12h Nadroparina 2850 UI/12h	Enoxaparina 6000 UI/12h Nadroparina 5700 UI/12h
	$< 30$	HNF 5000 UI/8h sau 15000 UI/24h i/v continuu	HNF 10000 UI/12h sau 20000 UI/24h i/v continuu

Tabelul 5

## Regimul anticoagulant curativ la pacienții spitalizați cu COVID-19 (12)

Situație clinică	Doza terapeutică	
	Enoxaparina	HNF
<b>Doze standard</b>	1 mg/kg fiecare 12h s/c	80 UI/kg bolus + 18 UI/kg/h perfuzie**
<b>Ajustarea tratamentului</b>		
<b>ClCr 10-29 ml/min</b>	1 mg/kg/24h s/c	80 UI/kg bolus + 18 UI/kg/h perfuzie**
<b>ClCr &lt; 10 ml/min</b>	Evitați utilizarea	80 UI/kg bolus + 18 UI/kg/h perfuzie**
<b>Obezitate morbidă (≥ 150 kg)</b>	1 mg/kg fiecare 12h s/c*	80 UI/kg bolus + 18 UI/kg/h perfuzie**
<b>Subponderali (&lt; 50 kg)</b>	1 mg/kg fiecare 12h s/c*	80 UI/kg bolus + 18 UI/kg/h perfuzie**

\* – monitorizarea nivelului de anti-Xa

\*\* – monitorizarea nivelului de anti-Xa dacă nivelul inițial de TTPa este prelungit

funcție de situațiile clinice particulare (boli asociate precum boala renală cronică, obezitatea, trombocitopenii etc. – tabelele 5, 6) [46]. Pentru pacienții spitalizați în secțiile de profil general este de preferat enoxaparina (sau altă HGMM în doză echivalentă), iar la pacienții cu funcție renală micșorată (*clearance* creatinina < 30 ml/min) se recomandă heparină nefracționată (HNF) cu menținerea TTPa țintă de 60-85 sec (tabelul 5) [30,41,44–46]. La pacienții cu istoric de trombocitopenie indusă de heparină se recomandă fondaparina 2,5 mg/24h. La pacienții cu obezitate importantă sau cu alte caracteristici clinice și biologice particulare doza de HGMM poate fi crescută, la decizia medicului curant. Pentru pacienții cu *clearance*-ul creatininei (ClCr) sub 15 ml/min sau în program de dializă se recomandă HNF. Pentru pacienții internați în secțiile de terapie intensivă este de preferat HNF cu un TTPa țintă de 60-85 secunde sau HGMM.

Administrarea heparinei nefracționate la pacienții gravi are anumite riscuri, chiar și atunci când TTPa este monitorizat cu rigurozitate. Heterogenitatea răspunsului TTPa poate fi determinată de niveluri ridicate de factor VIII și fibrinogen sau de prezența anticoagulantului lupic [47,48]. Astfel că, pentru prevenirea complicațiilor trombotice sau hemoragice și asigurarea unui nivel curativ de heparină este rațională monitorizarea la acești bolnavi a nivelului seric al heparinei (testul anti-factor-Xa).

La pacienții, care prezintă contraindicații de anticoagulare, se recomandă tromboprofilaxie mecanică.

Folosirea anticoagulantelor orale (în special DOAC – anticoagulante directe) nu este recomandată din cauza unor posibile interacțiuni cu alte medicamente administrate pacientului cu COVID-19 [49]. La pacienții ce urmau anticoagulare orală anterior diagnosticării COVID-19 se impune trecerea la anticoagulare parenterală în doză curativă de HGMM sau HNF [49].

#### Tratamentul anticoagulant profilactic în perioada postexternare

Incidența evenimentelor trombotice la bolnavii COVID-19 în perioada de postexternare este una joasă, similară cu cea la pacienții spitalizați cu patologii acute non-COVID-19. Astfel, la majoritatea bolnavilor COVID-19 tratamentul anticoagulant profilactic nu este indicat în perioada post-externare. Excepție sunt pacienții, care au fost diagnosticați cu un episod tromboembolic de-a lungul spitalizării, la care se recomandă minim 3 luni de tratament anticoagulant în doză curativă [50], dar ținându-se cont de și de riscul hemoragic [30]. La fel, pacienții cu COVID-19 și risc crescut de TEV (care au avut forme critice de boală, mobilizare limitată, istoric de TEV, cancer activ, obezitate, nivel crescut de D-dimeri, trombofilie) ar putea beneficia de continuarea anticoagulării profilactice pentru o durată variabilă (15 – 45 zile) [43]. Medicatia profilactică postexternare poate fie efectuată cu DOAC sau HGMM. Administrarea anticoagulantelor din grupul antagoniștilor vitaminei K se va face cu precauție, considerând interacțiunile cu alte medicamente administrate bolnavilor COVID-19.

#### Rolul medicamentelor antiagregante în tratamentul antitrombotic profilactic

În prezent nu există date pentru a susține administrarea de rutină a antiagregantelor plachetare la pacienții COVID-19 pentru profilaxia evenimentelor tromboembolice. Excepție sunt pacienții care primesc tratament antiagregant cronic în mono- sau dublă terapie pentru condiții medicale preexistente (la care se va continua terapia curentă) și pacienții cu risc tromboembolic înalt generat de alte condiții medicale, dar la care nu poate fi administrat tratamentul anticoagulant [51].

#### Tratamentul evenimentelor trombotice la bolnavii COVID-19

În cazul dezvoltării la bolnavii cu COVID-19 a evenimentelor trombotice venoase (TVP, TEP etc.) sau arteriale (infarct miocardic, AVC ischemic etc.) abordarea terapeutică, inclusiv pe componenta de anticoagulare, este efectuată conform ghidurilor internaționale sau locale în vigoare similar ca și la pacienții fără de COVID-19 [30].

#### *Managementul hemoragiilor la pacienții COVID-19*

Pacienții COVID-19 gravi, care dezvoltă sindrom CID decompensat pot avea manifestări hemoragice clinice semnificative ( $\leq 3\%$ ) [34,40]. În aceste cazuri se va administra tratament de substituție (plasmă proaspăt congelată, crioprecipitat, preparate trombocitare, masă eritocitară) [51,52]. Terapia de substituție va fi ghidată nu doar de testele de coagulare, dar mai curând de prezența sindromului hemoragic activ sau altor determinante de risc crescut de sângerare (de exemplu, pro-

ceduri cu risc de hemoragie) [51]. Transfuziile de masă trombocitară se vor efectua la pacienții cu un număr de trombocite sub  $10 \times 10^9/l$  [51]. Crioprecipitatul și concentratul purificat de fibrinogen sunt rezervate pentru pacienții cu hemoragii active și nivelul fibrinogenului sub  $1.5 \text{ g/dl}$  [52]. Rolul acidului tranexamic nu este cunoscut și nu se recomandă utilizarea lui.

#### **Concluzii**

Coagulopatia asociată COVID-19 (CAC) are un important impact asupra morbidității și mortalității prin SARS-CoV-2. Deși, mai multe aspecte patogenețice ale CAC nu sunt pe deplin elucidate, realitatea clinică impune o abordare terapeutică diferențiată dependentă de severitatea bolii, comorbidități și co-medicație. Studiile ulterioare ar putea evidenția date noi cu referire la CAC, ceea ce ar putea modifica înțelegerea bolii și tratamentul administrat.

#### **Bibliografie**

1. Zhu H, Wei L, Niu P. *The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China*. Glob Heal Res Policy. 2020 Dec 2;5(1):1–3.
2. Eslamifar Z, Behzadifard M, Soleimani M, Behzadifard S. *Coagulation abnormalities in SARS-CoV-2 infection: overexpression tissue factor*. Thrombosis Journal. BioMed Central Ltd; 2020. Vol. 18, p. 38.
3. Iba T, Warkentin TE, Thachil J, Levi M, Levy JH. *Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy*. J Clin Med. 2021 Jan 7;10(2):191.
4. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. *Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia*. The Lancet Rheumatology. Lancet Publishing Group; 2020. 2: e437–45.
5. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. *Coronavirus disease 2019–COVID-19*. Clin Microbiol Rev. 2020 Oct 1;33(4):1–48.
6. Singhanian N, Bansal S, Nimmatoori DP, Ejaz AA, McCullough PA, Singhanian G. *Current Overview on Hypercoagulability in COVID-19*. Am J Cardiovasc Drugs. 2020 Oct 1;20(5):393–403.
7. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19*. The Lancet. 2020. 395: 1417–8.
8. Macciò A, Madeddu C, Caocci G, La Nasa G. *Multifactorial pathogenesis of COVID-19-related coagulopathy: Can defibrotide have a role in the early phases of coagulation disorders?* J Thromb Haemost. 2020 Nov 29;18(11):3106–8.
9. O'Sullivan JM, Gonagle DM, Ward SE, Preston RJS, O'Donnell JS. *Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy*. The Lancet Haematology. Elsevier Ltd; 2020. 7: e553–5.
10. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. *COVID-19: the vasculature unleashed*. Nature Reviews Immunology. Nature Research; 2020. 20:389–91.
11. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, Yatim N, Boussier J, Gendron N, et al. *Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients*. Angiogenesis. 2020 Nov 1;23(4):611–20.
12. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. *The glyco-calyx: A novel diagnostic and therapeutic target in sepsis*. Critical Care. BioMed Central Ltd.; 2019. Vol. 23, p. 16.
13. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. *Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases*. Transl Res. 2020 Jun 1;220:1–13.
14. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. *Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia*. The Lancet Rheumatology. Lancet Publishing Group; 2020. 2:e437–45.
15. Levi M, van der Poll T. *Coagulation and sepsis*. Thrombosis Research. Elsevier Ltd; 2017. 149: 38–44.
16. Bautista-Vargas M, Bonilla-Abadía F, Cañas CA. *Potential role for tissue factor in the pathogenesis of hypercoagulability associated with in COVID-19*. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2020. 50: 479–83.
17. Singhanian N, Bansal S, Nimmatoori DP, Ejaz AA, McCullough PA, Singhanian G. *Current Overview on Hypercoagulability in COVID-19*. Am J Cardiovasc Drugs. 2020 Oct 1;20(5):393–403.
18. D'Alonzo D, De Fenza M, Pavone V. *COVID-19 and pneumonia: a role for the uPA/uPAR system*. Drug Discovery Today. Elsevier Ltd; 2020. 25:1528–34.
19. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. *The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome*. J Thromb Haemost. 2020 Jul 1;18(7):1747–51.
20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
21. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. *The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management*. Thrombosis Research. Elsevier Ltd; 2020. Vol. 194, p. 101–15.



22. Hill JB, Garcia D, Crowther M, Savage B, Peress S, Chang K, et al. *Frequency of venous thromboembolism in 6513 patients with COVID-19: A retrospective study.* Blood Adv. 2020 Nov 10;4(21):5373–7.
23. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. *Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.* J Thromb Haemost. 2020 Aug 1;18(8):1995–2002.
24. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. *Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence Circulation.* 2020.142: 184–6.
25. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. *Pulmonary embolism in COVID-19 patients: A French multicentre cohort study.* Eur Heart J. 2020 Aug 21;41(32):3058–68.
26. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. *Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in a New York City Health System.* JAMA. 2020. 324: 799–801.
27. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoile D, Raffi F, et al. *Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors.* J Thromb Thrombolysis. 2020 Jul 1;50(1):211–6.
28. Gervaise A, Bouzad C, Peroux E, Helissey C. *Acute pulmonary embolism in non-hospitalized COVID-19 patients referred to CTPA by emergency department.* Eur Radiol. 2020 Nov 1;30(11):6170–7.
29. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaar R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. *American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19.* Blood Adv. 2021 Feb 9;5(3):872–88.
30. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. *ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19.* J Thromb Haemost. 2020 May 1;18(5):1023–6.
31. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. *COVID19 coagulopathy in Caucasian patients.* Br J Haematol. 2020 Jun 1;189(6):1044–9.
32. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. *D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19.* J Thromb Haemost. 2020 Jun 1;18(6):1324–9.
33. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. *Frequency of lupus anticoagulant in COVID-19 patients.* J Thromb Haemost. 2020.18: 2778.
34. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. *High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study.* Intensive Care Med. 2020 Jun 1;46(6):1089–98.
35. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. *Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation?* J Thromb Haemost. 2020 Sep 1;18(9):2191–201.
36. Reyes Gil M, Barouqa M, Szymanski J, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Billett HH. *Assessment of Lupus Anticoagulant Positivity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).* JAMA Netw open. 2020 Aug 3;3(8):e2017539.
37. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. *The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome.* J Thromb Haemost. 2020 Jul 1;18(7):1747–51.
38. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. *Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis.* J Thromb Haemost. 2020 Jul 1;18(7):1738–42.
39. Chen B, Jiang C, Han B, Guan C, Fang G, Yan S, et al. *High prevalence of occult thrombosis in cases of mild/moderate COVID-19.* Int J Infect Dis. 2021 Mar 1;104:77–82.
40. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. *Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia.* J Thromb Haemost. 2020 Jun 1;18(6):1421–4.
41. Gerotziafas GT, Catalano M, Colgan MP, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, et al. *Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine.* Thrombosis and Haemostasis. Georg Thieme Verlag; 2020. 120:1597–628.
42. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. *A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua Prediction Score.* J Thromb Haemost. 2010 Nov;8(11):2450–7.
43. Spyropoulos AC, Anderson FA, FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. *Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE.* Chest. 2011 Sep 1;140(3):706–14.
44. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. *Anticoagulation in COVID-19.* EHJ Card Pharm. 2020. 6:260–1.
45. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. *COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review.* JACC. 2020. 75: 2950–73.
46. Tazi Mezalek Z. *COVID-19: Coagulopathy and thrombosis.* Rev Med Int. Elsevier Masson; 2021. 42:93–100.
47. Anton FI, Rus PA, Hagau N. *Monitoring Anticoagulation with Unfractionated Heparin on Renal Replacement Therapy. Which is the Best aPTT Sampling Site?* J Crit Care Med. 2020 Jul 18;6(3):159–66.
48. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. *Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19.* N Engl J Med. 2020 Jul 16;383(3):288–90.
49. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, Morandini R, Tala M, Dellanoce C, et al. *Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience.* J Thromb Haemost. 2020 Jun 1;18(6):1320–3.
50. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. *Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum.* J Thromb Thrombolysis. 2020 Jul 1;50(1):72–81.
51. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. *Coagulation and anticoagulation in COVID-19.* Blood Reviews. Churchill Livingstone; 2020:2.
52. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. *Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines.* 2014:2