

VARIA

CZU: 616.14-005.6-036.11-073

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.26>

STATUTUL HIPERCOAGULANT LA PACIENȚII CU VARICOTROMBOFLEBITĂ ACUTĂ ȘI VALOAREA DIAGNOSTICĂ A TROMBOELASTOGRAFIEI

Dumitru CASIAN, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar;

Vasile CULIUC, doctor în științe medicale, conferențiar universitar;

Florin BZOVÎI, doctor în științe medicale, asistent universitar.

Catedra de chirurgie generală – semiologie nr.3, USMF „Nicolae Testemițanu”;

Secția Chirurgie Vasculară, Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Moldova

tel. 079155903; e-mail: dumitru.casian@usmf.md

Rezumat.

Studiul a urmărit evidențierea semnificației diagnostice a tromboelastografiei la 44 bolnavi adulți cu varicotromboflebită (VTF) acută, diagnosticată prin duplex scanare. Distribuția procesului trombotic a fost descrisă conform clasificării Verrel-Steckmeier, tipurile II și III fiind definite ca „VTF periostială”. Rezultatele cercetării mărturisesc despre faptul că intensificarea procesului de hemostază la pacienții cu VTF posedă preponderent caracter structural, datorită densității crescute a cheagului format. Pacienții cu VTF acută manifestă un statut hipercoagulant îndeosebi când masele trombotice sunt localizate periostial.

Cuvinte-cheie: varicotromboflebită, tromboelastografie, hipercoagulabilitate.

Summary. Hypercoagulable state in patients with varicose vein thrombophlebitis and the diagnostic value of thromboelastography.

The study sought to identify the diagnostic significance of thromboelastography in 44 adult patients with acute superficial thrombophlebitis of lower limbs, diagnosed by duplex scanning. The distribution of the thrombotic process was described according to the Verrel-Steckmeier classification, with types II and III defined as «near the junction thrombosis». The research results testify to the fact that the intensification of the hemostasis process in patients with varicose vein thrombophlebitis has a predominantly structural character, due to the increased density of the formed clot. Patients with acute superficial thrombophlebitis exhibit a hypercoagulable status especially when the thrombotic masses are located near the sapheno-femoral/popliteal junction.

Key words: varicose vein thrombophlebitis, thromboelastography, hypercoagulability.

Резюме. Гиперкоагуляционный статус у больных острым варикотромбофлебитом и диагностическое значение тромбозластографии.

Целью исследования было выявить диагностическую значимость тромбозластографии у 44 взрослых пациентов с острым варикотромбофлебитом (ВТФ), диагностированным с помощью дуплексного сканирования. Распространение тромботического процесса описывали по классификации Verrel-Steckmeier, при этом II и III типы определяли как "периостальный ВТФ". Результаты исследования свидетельствуют о том, что интенсификация процесса гемостаза у больных ВТФ носит преимущественно структурный характер, обусловленный увеличением плотности образующегося сгустка. У пациентов с острым ВТФ наблюдается гиперкоагуляционный статус, особенно когда тромботические массы расположены пери-остально.

Ключевые слова: варикотромбофлебит, тромбозластография, гиперкоагуляция.

Introducere.

Una dintre complicațiile comune ale bolii varicoase este tromboza trunchiurilor venoase superficiale și/sau a tributarelor subcutanate, cunoscută și ca „varicotromboflebita acută” (VTF) [1]. Duplex scanarea reprezintă investigația recomandată pentru confirmarea diagnosticului, monitorizarea în dinamică a procesului trombotic, dar și excluderea implicării concomitente a sistemului venos profund. Examenul ecografic permite atât evaluarea morfologică, cât și hemodinamică și rămâne *gold standard*-ul actual în diagnosticarea patologiilor flebologice [2, 3, 4]. Sub alt aspect, evaluarea complexă a etapelor fiziologice de coagulare sangvină și a statutului agregant al sângelui, inclusiv în condiții de tromboză venoasă, poate fi realizată cu ajutorul tromboelastografiei. Totodată, rolul respectivei metode paraclinice de examinare la pacienții cu VTF practic nu a fost studiat până la moment. Scopul cercetării de față a constat în evidențierea semnificației diagnostice a piezotromboelastografiei (pTEG) la bolnavii cu VTF.

Material și metode.

Cercetarea s-a desfășurat în condițiile bazei clinice a Catedrei chirurgie generală – semiologie nr. 3 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” – secția chirurgie vasculară (Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău) și a inclus 44 pacienți adulți spitalizați cu episod primar de VTF a membrelor inferioare. Diagnosticul de tromboză a fost confirmat prin duplex scanare, iar intervalul de la debutul complicației până la internare nu a depășit 14 zile (VTF acută). Nu au fost incluși în studiu subiecții cu tromboză venoasă profundă concomitentă sau cei care au administrat tratament anticoagulant >48 ore.

Distribuția procesului trombotic în sistemul venos superficial a fost descrisă conform clasificării Verrel-Steckmeier ce prevede 4 tipuri de VTF: tipul I – tromboza în trunchiul safenian nu se extinde până la nivelul joncțiunii safeno-femorale (JSF)/safeno-poplitee (JSP); tipul II – tromboza trunchiului safenian până la nivelul JSF/JSP; tipul III – tromboza trunchiului safenian cu prolabarea maselor trombotice prin JSF/JSP în vena femurală comună sau poplitee [5]. Cazurile ce au corespuns tipului IV – extinderea trombozei în venele profunde prin intermediul perforantelor – au fost excluse din studiu conform criteriilor prestabilite. Tipurile II și III au fost definite ca „VTF periostială”, iar cazurile de tromboză izolată a tributarelor varicoase – VTF non-trunculară (NT).

pTEG cu frecvență joasă a fost realizată cu ajutorul dispozitivului *APII-01M Меднорд (Меднорд-Техника, Tomsk, Federația Rusă)*. Principiul de aplicare a pTEG se bazează pe

înregistrarea modificărilor în dinamică ale rezistenței mediului lichid cercetat (sângele pacientului) față de oscilațiile rezonante ale unui ac, fixat pe elementul piezoelectric. Semnalul de ieșire al elementului piezoelectric era amplificat și analizat cu ajutorul sistemului computerizat automat. Rezultatul se obținea sub formă de curbă ce reflecta modificarea în timp a proprietăților viscoelastice ale sângelui, apărute în procesul de coagulare (transformare din formă lichidă în cea solidă). Amplitudinile curbei în diferite momente de timp erau caracterizate de 10 indicatori, care ulterior s-au utilizat pentru calcularea parametrilor ce reflectă etapele de formare, polimerizare, retracție și liză a cheagului sangvin [6]. Lista completă a indicatorilor și parametrilor pTEG determinați cu ajutorul dispozitivului *APII-01M* este prezentată în Tabelul 1.

Pentru efectuarea pTEG a fost recoltat 1 ml de sânge al pacientului prin puncția venei cubitale fără aplicarea garoului. După extragerea acului 0,5 ml de sânge integru a fost imediat transferat din seringă într-o cuvetă specială de o singură folosință fără adăugarea heparinei. Cuveta a fost plasată în termostatul dispozitivului și se iniția investigația în regim automat. Probele de sânge pentru pTEG au fost recoltate în momentul includerii pacientului în studiu – pe fondalul trombozei acute, până la inițierea tratamentului anticoagulant.

Rezultatele pTEG au fost utilizate cu scop de testare a ipotezei privind dependența severității VTF de modificările statutului pro-coagulant al bolnavului. S-a studiat corelația între parametrii pTEG și caracteristicile ecografice de bază ale VTF – lungimea totală a trombului (L_{tot}), volumul total al trombului (V_{tot}) și viteza creșterii volumului maselor trombotice (VCVT). În vederea calculării V_{tot} în timpul duplex scanării s-a măsurat L_{tot} (mm) și diametrul venelor afectate în plan transversal la nivelul segmentului distal (D1), intermediar (D2) și proximal (D3). Conform recomandărilor curente, în cazul trombului hiperecogen clar vizibil în regim „*grayscale*” lungimea acestuia a fost măsurată pe imagini longitudinale secvențiale cu ajutorul markerului digital al ultrasonografului. În cazul trombului hipoecogen cu o bandă gradată s-a măsurat distanța între punctul distal și cel proximal de incompresibilitate, marcate pe tegument [7]. După aprecierea diametrului mediu ($D=(D1+D2+D3)/3$) al venei trombozate a fost calculat V_{tot} în baza formulei: $V=\pi \times (D/2)^2 \times L$. Ulterior, considerând raportul între volumul trombului determinat la duplex scanarea inițială și durata de la debutul VTF a fost estimată VCVT (cm³/zi).

Tabelul 1.

Indicatorii / parametrii pTEG determinați cu dispozitivul *APII-01M Меднорд*

Indicator	Descriere		
A0	Valoarea inițială a amplitudinii în momentul t0 (unități relative)		
t1	Timpul de la începutul testului până la scăderea maximă a amplitudinii (min)		
A1	Scăderea maximă a amplitudinii în momentul t1 (unități relative)		
t2	Timpul atingerii amplitudinii A2 (min)		
A2	Creșterea amplitudinii cu 100 unități convenționale		
t3	Timpul modificării unghiului de înclinare a curbei cu 50% (min)		
A3	Valoarea amplitudinii în momentul t3 (unități relative)		
A4	Valoarea amplitudinii peste 10 minute după momentul t3 (unități relative)		
t5	Timpul de atingere a amplitudinii maxime (min)		
A5	Valoarea maximală a amplitudinii (unități relative)		
A6	Valoarea amplitudinii peste 10 minute după momentul t5 (unități relative)		
Parametrii calculați	Formula	Valori normale	Faza de coagulare reflectată
Intensitatea coagulării de contact (ICC)	$(A0 - A1) / t1$	26 (10-36)	Faza de agregare a elementelor figurate
Intensitatea <i>drive</i> -ului de coagulare (IDC)	$(A3 - A1) / t3$	37 (30-46)	Faza a III-a de coagulare (liză)
Constanta activității trombinice (CAT)	$(A2 - 100 \text{ const}) / t2$	30 (25-45)	Intensitatea fazei de proteoliză
Intensitatea polimerizării cheagului (IPC)	$(A4 - A3) / 10 \text{ const}$	18,5 (15,4-22,5)	Faza inițială de polimerizare a cheagului sangvin
Amplitudinea maximală (AM)	A5	470 (400-600)	-
Intensitatea totală a coagulării (ITC)	$A5 / t5$	15,6 (14-18,1)	Potențialul global de coagulare sangvină
Intensitatea lizei și retracției (ILR)	$(A5 - A6) / A5 \times 100\%$	0,27% (0,19-3,3)	Faza de liză și retracție a cheagului sangvin
Coeficientul activității anticoagulante (CAA)	IDC / IPC	2 (1,76-2,2)	Activitatea sumativă a anticoagulanților naturali

Tabelul 2.

Corelația între parametrii pTEG și caracteristicile ecografice de bază ale varicotromboflebitei acute

Parametri pTEG	Caracteristicile ecografice ale trombozei		
	L_{tot} (mm)	V_{tot} (cm ³)	VCVT (cm ³ /zi)
ICC	$r_s=0,39, p<0,05$ (95%CI 0,11-0,63)	$r_s=0,3, \text{NS}$ (95%CI -0,01-0,55)	$r_s=0,3, P=0,047$ (95%CI -0,004-0,56)
IDC	$r_s=0,18, \text{NS}$ (95%CI -0,13-0,46)	$r_s=0,27, \text{NS}$ (95%CI -0,04-0,53)	$r_s=0,31, P=0,041$ (95%CI 0,003-0,56)
IPC	$r_s=0,53, p<0,001$ (95%CI 0,27-0,72)	$r_s=0,35, p<0,05$ (95%CI 0,05-0,6)	$r_s=0,23, \text{NS}$ (95%CI -0,08-0,5)
A5	$r_s=0,55, p<0,0001$ (95%CI 0,29-0,73)	$r_s=0,46, p<0,01$ (95%CI 0,17-0,67)	$r_s=0,44, p<0,01$ (95%CI 0,15-0,66)
t5	$r_s=0,22, \text{NS}$ (95%CI -0,0-0,49)	$r_s=0,23, \text{NS}$ (95%CI -0,08-0,5)	$r_s=0,36, p<0,05$ (95%CI 0,06-0,6)

L_{tot} – lungimea totală a trombului, V_{tot} – volumul total al trombului, VCVT – viteza de creștere a volumului trombului

Variabilele continue sunt prezentate ca valori medii însoțite de deviația standard (\pm SD) și intervale de încredere de 95% (95%CI – *confidence interval*). Gradul de corelație între variabile a fost determinat în baza analizei corelaționale cu aprecierea coeficientului Spearman (r_s). Rezultatul a fost interpretat conform criteriilor acceptate pe larg în studiile biomedicale [8]. Corelația a fost considerată semnificativă statistic la valorile $p < 0,05$.

Proiectul studiului științific a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil nr. 38 din 12.02.2018).

Rezultate.

Datele studiului au pus în evidență o valoare a indicelui ITC (intensitatea totală a coagulării) semnificativ mai mare decât cele încadrate în intervalul de referință – $24,04 \pm 9,15$ (95%CI 21,26-26,82). În lotul evaluat valoarea medie a parametrului A5 a fost mai elevată decât limita de sus a normei – $650,4 \pm 131,9$ (95%CI 610,3-690,5), în timp ce valorile t5 au corespuns referințelor, constituind $30,09 \pm 11,23$ (95%CI 26,68-33,5) min. Valoarea medie a indicelui CAA (coeficientul activității

anticoagulante) a constituit $2,52 \pm 1,11$ (95%CI 2,18-2,86), intervalul maximal de încredere fiind în afara limitelor de referință. Ceilalți parametri ai pTEG, ce reflectă diferite etape de formare a cheagului, nu au demonstrat devieri esențiale de la normă.

Valorile indicilor CAT (constanta activității trombinei), ITC, ILR (intensitatea lizei și retracției) și CAA nu au demonstrat corelație veridică cu careva dintre caracteristicile procesului trombotic (lungimea, volumul și viteza de creștere a trombului). Rezultatele analizei pentru ceilalți parametri se prezintă în Tabelul 2.

Doar amplitudinea maximală (A5) a curbei pTEG a demonstrat corelație pozitivă puternică sau moderată cu toate cele trei caracteristici ecografice ale trombozei. Indicii ICC (intensitatea de contact) și IPC (intensitatea polimerizării cheagului) au manifestat corelație pozitivă veridică cu gradul de extindere anatomică a maselor trombotice în venele superficiale, în timp ce indicele *drive*-ului de coagulare (IDC) și parametrul t5 au corelat moderat cu viteza de creștere a trombului.

În baza rezultatelor analizei corelaționale au fost evaluate comparativ valorile indicilor ICC, IPC și A5 la pacienții cu tromboză periostială și cei cu VTF NT sau tip I Verrel-Steckmeier (Figura 1).

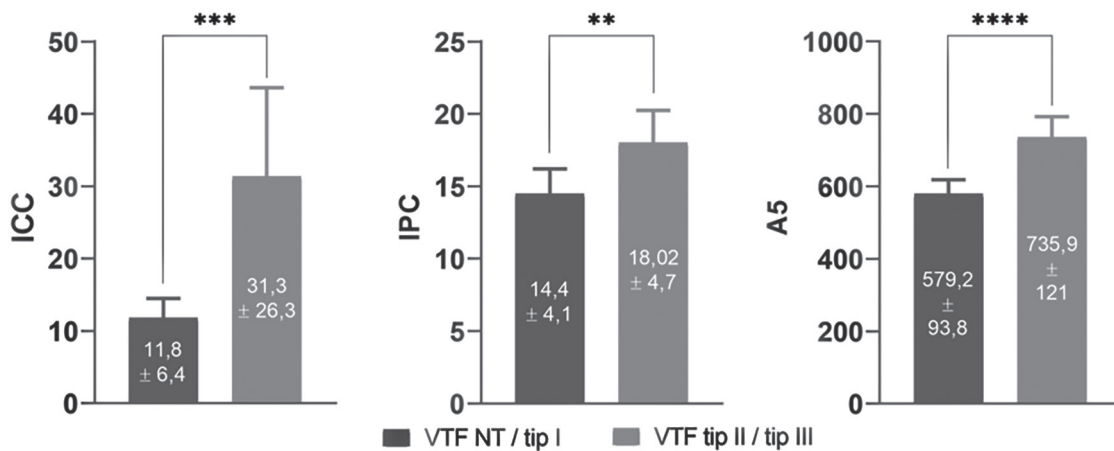


Figura 1. Compararea valorilor indicilor ICC, IPC și A5 ai pTEG la bolnavii cu VTF acută non-trunculară (NT) și tipul I vs VTF tipul II-III (** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, **** – $p < 0,0001$).

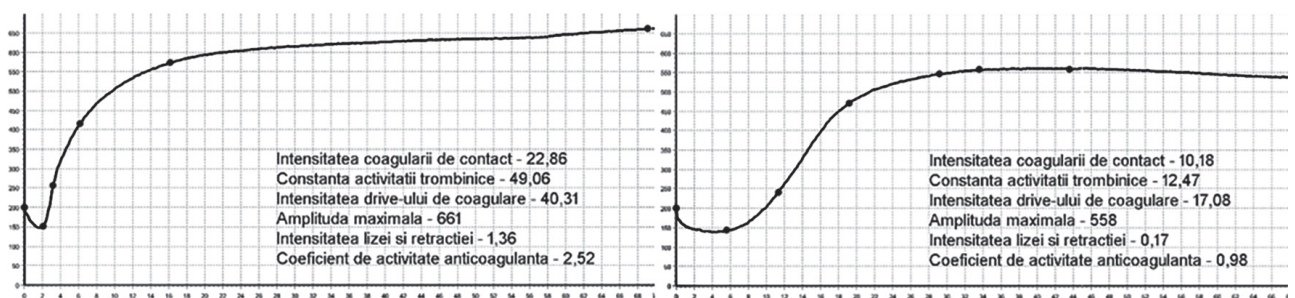


Figura 2. Curbele pTEG înregistrate la pacienții cu VTF tip II Verrel-Steckmeier (din stânga) și tromboză izolată a tributarelor varicoase (din dreapta).

Diagramele prezentate reflectă existența diferențelor semnificative statistic între valorile medii ale indicilor ICC, IPC și A5 în subplotul de pacienți cu tromboză izolată a tributarelor sau implicarea trunchiului safenian distal în comparație cu bolnavii diagnosticați cu VTF periostială. Valoarea medie a amplitudinii maxime înregistrate în cazul VTF tip II-III (Verrel-Steckmeier) a depășit limita de sus a valorilor de referință. Valorile indicelui CAA, ce reflectă potențialul global anticoagulant al sângelui pacientului, nu s-au deosebit statistic între grupele comparate – $2,39 \pm 0,86$ (95%CI 2,03-2,76) și $2,67 \pm 1,35$ (95%CI 2,03-3,3), respectiv ($p > 0,05$). Tendința spre hipercoagulare în VTF tip II-III s-a observat și prin analiza vizuală a curbelor pTEG – deviere spre stânga și în sus (Figura 2).

Deși volumul total și viteza creșterii masei trombotice nu s-au deosebit între loturile comparate, rezultatele pTEG au demonstrat o intensitate mai mare a proceselor de coagulare la bolnavii cu grupe sanguine non-O. La cei din urmă valorile medii ale indicilor ICC, IPC și A5 au constituit $21,77 \pm 24,31$ (95%CI 9,68-33,86); $16,41 \pm 4,31$ (95%CI 14,26-18,56) și $685 \pm 117,5$ (95%CI 626,6-743,4) vs $14,99 \pm 12,17$ (95%CI 3,73-26,24); $14,14 \pm 3,69$ (95%CI 10,73-17,56) și $602,9 \pm 145,4$ (95%CI 468,4-737,3), respectiv – la subiecții cu grupa O(I). La bolnavii cu grupe non-O rata trombozelor non-trunculare a fost aproape de 20% mai mică față de cea înregistrată în cazul primei grupe sanguine – 47,77% vs 65%.

Discuții.

În pofida utilizării pe larg a testelor de laborator standard în vederea diagnosticării dereglărilor de coagulare la pacienții chirurgicali fiecare dintre acestea oferă informații fragmentate, reflectând doar activitatea anumitor componente sau etape ale sistemului complex de coagulare sangvină. Una dintre puținele metode de laborator ce permite evaluarea integrală atât a fazelor vasculare, celulare și plasmatică ale hemostazei cât și a activității fibrinolitice a sângelui în regimul timpului real este pTEG. În cercetarea actuală evaluarea parametrilor pTEG la bolnavii cu VTF acută a demonstrat o tendință spre amplificarea globală a potențialului hemostatic. S-a observat că chiar și limita de jos a intervalului de încredere determinat pentru valorile parametrului ITC depășește valorile maxime înregistrate în normă la persoanele sănătoase.

Datele noastre mărturisesc despre faptul că intensificarea procesului de hemostază la pacienții cu VTF posedă preponderent caracter structural, datorită densității crescute a cheagului format și nu

cronometric – cauzat de accelerarea procesului de coagulare sangvină. Hiperactivitatea pro-coagulantă a provocat amplificarea compensatorie moderată a sistemului anticoagulant.

Totalizând rezultatele analizei efectuate în cadrul studiului putem conchide, că tendința spre hipercoagulabilitate structurală la bolnavii cu VTF acută se manifestă preponderent prin intensificarea agregării elementelor figurate ale sângelui (↑ ICC), amplificarea procesului de polimerizare a fibrinei și formării fibrinei reticulate (↑ IPC) și ca rezultat – densitatea crescută a trombului fibrinic-trombocitar (↑ A5). Pare logică presupunerea, că activitatea sistemului anticoagulant și fibrinolitic al sângelui (reflectată prin indicii CAT, ILR, CAA) afectează mai puțin severitatea inițială a trombozei, fiind modulată de către volumul final al trombului format.

Constatările noastre mărturisesc despre dereglarea echilibrului hemostatic la bolnavii cu tromboze periostiale. În contextul respectiv este posibil de afirmat că rezultatele pTEG au confirmat statutul protrombotic al pacienților cu VTF acută, în special în situațiile când apexul trombotic se află în apropierea JSF/JSP sau prolabează în venele profunde. Drept dovadă, unii indici ai pTEG (ICC, IPC, A5) au demonstrat o corelație pozitivă veridică cu volumul total, lungimea și viteza de progresie a trombozei. Totodată, datele noastre confirmă într-o oarecare măsură rolul „tromboprotectiv” al primei grupe sanguine la pacienții cu VTF.

În literatura accesibilă la momentul realizării cercetării de față noi nu am găsit publicații referitoare la utilizarea pTEG la pacienții cu VTF. Doar câteva lucrări științifice oferă date privind rolul acestei metode în prognozarea riscului complicațiilor venoase tromboembolice după traumă, intervenții chirurgicale sau la bolnavii critici. Brill *et al.* a evaluat în mod prospectiv o cohortă constituită din 983 pacienți cu traumă și a demonstrat că la bolnavii cu statut hipercoagulant (definit ca amplitudine maximală a curbei mai mare decât valorile de referință) riscul trombozei venoase profunde a fost practic dublu față de grupul de control cu parametri normali ai tromboelastogramei. Este important de notat, că diferența a fost observată în pofida aplicării la toți pacienții a metodelor de tromboprofilaxie [9]. Într-un alt studiu tromboelastografia a fost utilizată pentru depistarea pacienților care necesită tromboprofilaxie perioperatorie în caz de artroplastie de genunchi. Administrarea selectivă a anticoagulantelor doar bolnavilor cu tendință spre hipercoagulare a permis reducerea semnificativă a ratei hemotransfuziilor și nu s-a asociat cu creșterea numărului de tromboze venoase postoperatorii [10]. Tartamella *et al.* au

stabilit că valoarea 10,6 a ratei trombodinicice (un parametru al tromboelastogramei mecanice) are sensibilitatea 100% (AUC ROC – 0,93) în excluderea tromboembolismului venos la pacienții în stare critică tratați în terapie intensivă [11]. Recent, Mao *et al.* utilizând tromboelastografia au confirmat intensificarea proceselor de coagulare sangvină la bolnavii cu tromboză venoasă profundă în comparație cu lotul de persoane sănătoase. Conform datelor prezentate de către autori, parametrii tromboelastogramei au fost mai informativi decât indicii coagulogramei standard [12]. Astfel, în pofida evidenței limitate studiile realizate anterior au confirmat utilitatea tromboelastografiei pentru depistarea statutului hipercoagulant la bolnavii cu risc sau cu diagnosticul stabilit de tromboză venoasă.

Concluzii.

Tromboelastografia în condiții de tromboză venoasă superficială permite evaluarea integrală a procesului de hemostază cu identificarea cazurilor de hipercoagulabilitate. Pacienții cu varicotromboflebită acută manifestă un statut hipercoagulant îndeosebi când masele trombotice sunt localizate periostial.

Bibliografie.

1. Aguilar C., del Villar V., *D-dimer is not useful for the diagnosis of isolated superficial venous thrombosis*. Am. J. Med., 2005; 118(12):1417.
2. Bzovii F., Casian D., Culiuc V., Gutu E., *Management of superficial vein thrombosis in patients with varicose veins: A survey among members of national surgical society from Republic of Moldova*. Vasc. Specialist. Int., 2020; 36(2):105-11.
3. Artoni A., Abbattista M., Bucciarelli P. et al. *Platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio as risk factors for venous thrombosis*. Clin. Appl. Thromb. Hemost., 2018; 24(5):808-14.
4. Bzovii F., *Values of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with superficial venous thrombosis of lower limbs*. Abstract Book MedEspera. The 7-th International Medical Congress for Students and Young Doctors, 2018:137.
5. Blin P., Sevestre M.A., Pouchain D., Gillet J.L., *Management and 3-month outcomes of isolated superficial vein thrombosis of the lower limb: A real-world cohort study*. Thromb. Res., 2017; 157:117-9.
6. Тютрин И.И., Удут В.В., Шписман М.Н., *Низкочастотная пьезотромбоэластография в диагностике гемостазиологических расстройств: Методическое руководство*. Томск: Мед-норд-Техника, 2013; 67 стр.
7. Boehler K., Kittler H., Stolkovich S., Tzaneva S., *Therapeutic effect of compression stockings versus no compression on isolated superficial vein thrombosis of the legs: a randomized clinical trial*. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2014; 48(4):465-71.
8. Cirakoglu O.F., Aslan A.O., Yilmaz A.S. et al., *Usefulness of whole blood viscosity estimated by de Simeone's formula to predict left ventricular thrombus formation within one year following acute anterior myocardial infarction*. Biorheology, 2020; 57(1):37-51.
9. Brill J.B., Badiee J., Zander A.L. et al., *The rate of deep vein thrombosis doubles in trauma patients with hypercoagulable thromboelastography*. J. Trauma. Acute. Care. Surg., 2017; 83(3):413-19.
10. Chen Z., Ma Y., Li Q. et al., *The application of thromboelastography in risk stratification for selective thromboembolism prophylaxis after total joint arthroplasty in Chinese: a randomized controlled trial*. Ann. Palliat. Med., 2020; 9(5):2498-507.
11. Tartamella F., Vassallo M.C., Berlot G. et al., *Thromboelastographic predictors of venous thromboembolic events in critically ill patients: are we missing something?* Blood. Coagul. Fibrinolysis., 2016; 27(7):804-11.
12. Mao C., Xiong Y., Fan C., *Comparison between thromboelastography and conventional coagulation assays in patients with deep vein thrombosis*. Clin. Chim. Acta., 2021; 520:208-13.