

Ateromatosis coronaria e hipercoagulabilidad adquirida

A.C. Nebra Puertas^a, B. Virgos Señor^a, M.A. Suárez Pinilla^b, R. Cornudella Lacasa^c, A. Del Río Ligorit^d y F. Pajuelo Fernández^e

^aServicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España. ^bServicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico. Zaragoza. España. ^cServicio de Hematología. Hospital Clínico. Zaragoza. España. ^dServicio de Cardiología. Hospital Clínico. Zaragoza. España. ^eDirección científica. Aventis Pharma España. Zaragoza. España.

Introducción. La ateromatosis coronaria es un proceso crónico, en el que se producen fenómenos inflamatorios y una activación subclínica de la hemostasia sanguínea.

Pacientes y métodos. Estudio observacional, realizado con 30 pacientes diagnosticados de ateromatosis coronaria confirmada mediante coronariografía, y un grupo control de 15 sujetos sanos sin factores de riesgo cardiovascular. Se compararon entre ambos grupos los parámetros del estudio estándar de coagulación y la actividad subclínica del sistema hemostático sanguíneo mediante la cuantificación del fragmento 1 + 2 de la protrombina y el complejo trombina-antitrombina. Como herramientas estadísticas se utilizaron las pruebas de la t de Student, el test de Wilcoxon, o la de la χ^2 , el coeficiente de correlación y el análisis de regresión múltiple, calculados estos últimos con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados. Los pacientes con ateromatosis mostraron unos valores significativamente más elevados de fragmento 1 + 2 de la protrombina y del complejo trombina-antitrombina que el grupo control. Los parámetros del estudio estándar de coagulación se encontraban dentro del rango de la normalidad sin diferencias significativas con el grupo control.

Conclusiones. Los pacientes con ateromatosis coronaria presentan una activación subclínica de la hemostasia sanguínea, no detectable mediante los estudios estándar de coagulación.

Palabras clave:

Ateromatosis coronaria. Hipercoagulabilidad adquirida. Cardiopatía isquémica.

Correspondencia: Dr. A.C. Nebra Puertas.
Avda. Valencia, 51-53, esc. 1.^a, 8.^o B. 50005 Zaragoza. España.
Correo electrónico: beaagus@wanadoo.es

Recibido el 16 de diciembre de 2003 y aceptado el 16 de abril de 2004.

CORONARY ATHEROMATOSIS AND ACQUIRED HYPERCOAGULABILITY

Introduction. Coronary atheromatosis is a chronic process in which inflammatory phenomena and subclinical activation of the hemostasis occur.

Patients and methods. Observational study, conducted in a group of 30 patients diagnosed of coronary atheromatosis by angiography, and a control group of 15 healthy subjects with no cardiovascular risk factors. Standard coagulation study and subclinical hemostatic activity, using the fragment 1 + 2 of prothrombin and the thrombin-antithrombin complex were compared between both groups. Student's-t, Wilcoxon's-T and chi-square tests, correlation coefficient and analysis of multiple regression, with an confidence interval of 95%, were used as statistical tools.

Results. The study group presented higher levels of the fragment 1 + 2 of prothrombin and thrombin-antithrombin complex, with a standard coagulation study within the reference range.

Conclusions. Patients with coronary atheromatosis present subclinical activation of blood hemostasis not detectable by standard coagulation studies.

Key words:

Coronary atheromatosis. Acquired hypercoagulability. Ischemic heart disease.

Introducción

La ateromatosis coronaria es una enfermedad caracterizada por la formación de placas de colesterol y sustancias lipídicas en la pared de las arterias coronarias, responsables de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, lo que implica que

los términos cardiopatía isquémica (CI) y ateromatosis coronaria puedan emplearse de forma equivalente^{1,2}.

Sobre una placa ya formada pueden ocurrir fenómenos de ulceración y rotura, y por contacto de los componentes de la placa con el torrente sanguíneo, se puede producir la estimulación de la hemostasia^{1,3,4}. Afortunadamente, no siempre se producen fenómenos de trombosis aguda sobre las placas de ateroma complicadas, y puede haber episodios de ulceración de las placas que no se acompañen de trombosis de éstas⁵. Por ello, podríamos considerar que la CI es una enfermedad que conlleva un estado de hipercoagulabilidad adquirida que traduce una activación subclínica de la hemostasia sanguínea, no detectable con las pruebas estándar de coagulación⁶⁻¹⁰.

Presentamos un trabajo realizado en 30 pacientes diagnosticados de CI, con ateromatosis coronaria demostrada mediante coronariografía y en los que estudiamos la presencia de una activación subclínica de la hemostasia. Para ello, determinamos el fragmento 1 + 2 de la protrombina (F1+2) y el complejo trombina-antitrombina (TAT); con ambos marcadores se mide la existencia de una activación sub-clínica de la protrombina y su antagonización mediante la antitrombina, respectivamente. Realizamos una comparación de los valores de ambas moléculas, y de los resultados de los estudios estándar de coagulación, con los presentes en sujetos sanos.

Pacientes y métodos

Estudio observacional de casos y controles. Investigamos si los valores de F1+2 y de TAT fueron superiores en pacientes con CI respecto a sujetos sanos. El grupo a estudio, o grupo I, estuvo compuesto por 30 pacientes diagnosticados de CI a los que se realizó una coronariografía por clínica de angina progresiva. Se consignaron los antecedentes médicos de los enfermos, los distintos tratamientos médicos que tomaban, así como el número de lesiones coronarias y la presencia de complicaciones sobre éstas (trombos y/o ulceración).

Como grupo control, o grupo II, se escogió a 15 sujetos sanos, sin factores de riesgo cardiovascular ni enfermedades que pudieran implicar una modificación en los valores de F1+2, y/o del TAT.

A ambos grupos se les extrajo una muestra sanguínea mediante venopunción; a los pacientes del grupo I la extracción se llevó a cabo en los momentos previos a la realización de la coronariografía. La sangre extraída fue recogida en tubos Vacutainer® de 10 ml con citrato trisódico al 3,8%. Inmediatamente después de la obtención de la muestra, ésta fue centrifugada durante 10 min a 3.600 rpm, y el plasma así obtenido se congeló a una temperatura de -60 °C hasta su utilización posterior.

La determinación de los valores de F1+2 se realizó mediante prueba ELISA Enzygnost® F1+2 micro de Behringwerke AG (Marburg, Alemania). Los valores de normalidad aceptados por el fabricante se encuentran entre 0,4 y 1,1 nmol/l.

Para la cuantificación del TAT se utilizó una prueba tipo ELISA Enzygnost® TAT micro de Behringwerke AG (Marburg, Alemania). Los valores de normalidad aceptados por el fabricante son 1,0-4,1 µg/l.

Ambos tests fueron sometidos a control de calidad interno en cada serie de determinaciones; para ello se empleó el plasma de control adjunto al inmunoensayo. Los valores de medida de las muestras sólo se aceptaron si el valor del control estuvo situado dentro del margen de confianza.

A todos los sujetos de ambos grupos se les realizó un estudio de coagulación estándar, para descartar alteraciones hemostáticas que pudieran afectar a nuestro estudio. Dicho estudio incluyó el recuento plaquetario, los valores de fibrinógeno, la actividad de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA).

Como herramientas estadísticas para comparar los datos cuantitativos entre ambos grupos, tras aplicar el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de los datos, aplicamos la prueba de la t de Student o el test de Wilcoxon. Para comparar datos cualitativos utilizamos el test de la χ^2 . En todos los casos demandamos un intervalo mínimo de confianza del 95%. Además, realizamos un subanálisis entre los pacientes del grupo I, en el que estudiamos la posible relación de los tratamientos médicos y del número de lesiones coronarias con los niveles de factor de Von Willebrandt (FVW) y de dímero-D (DD). Para ello aplicamos un test de regresión múltiple y el coeficiente de correlación.

Resultados

La edad media del grupo I fue de $57,6 \pm 10$ años; 26 fueron varones (86%) y 4 mujeres (14%). Todos los pacientes (100%) estaban tratados con ácido acetilsalicílico (AAS), y 2 con AAS y ticlopidina (7%). Respecto al resto del tratamiento seguido por los enfermos, observamos que 1 paciente (3%) recibió tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA); 2 (7%) tomaban hipolipemiantes; 18 (60%), bloqueadores betaadrenérgicos; 23 (76,6%), antagonistas de los canales del calcio (AC), y 26 (86,6%), nitritos. Veintisiete enfermos (90%) estaban en tratamiento con más de 1 fármaco (sin contar el AAS) (tabla 1).

A todos los pacientes se les realizó una coronariografía por deterioro clínico de una angina previamente estable; en todos ellos se diagnosticaron lesiones coronarias angiográficamente significativas. En 20 pacientes (66%) se visualizó una única lesión coronaria, en 6 (20%) 2 lesiones, y en 4 (14%) 3. En 13 pacientes (43%) se apreciaron imágenes de placa complicada con presencia de ulceración y/o trombos sobre éstas.

Los resultados del estudio estándar de coagulación de los enfermos del grupo I fueron normales en todos los pacientes. Se obtuvieron unos valores de F1+2 de $3,2 \pm 3,1$ µg/l y de TAT de $26,1 \pm 23,8$ nmol/l. Tras aplicar el test de Kolmogorov-Smirnov apreciamos que los parámetros estándar de coagulación, la edad y los valores del TAT presentaban

Tabla 1. Grupos I y II. Características generales

	Grupo I (n = 30)	Grupo II (n = 15)	p
Edad (años)	57,6 ± 10	60,1 ± 10,2	NS ^a
Varones (%)	86%	80%	NS ^a
F1+2 (µg/l)	3,2 ± 3,1	1,1 ± 0,2	0,005 ^b
TAT (nmol/l)	26,1 ± 23,8	2,8 ± 1,3	0,0005 ^a
Plaquetas (miles/µl)	161 ± 75	169 ± 56	NS ^a
Porcentaje de actividad de protrombina	89 ± 13,6	91 ± 13	NS ^a
TTPa	45 ± 30	38 ± 5	NS ^a
Fibrinógeno (mg/dl)	396 ± 138	385 ± 142	NS ^a
AAS	28 pacientes (93%)	—	—
AAS y ticlopidina	2 pacientes (7%)	—	—
IECA	1 pacientes (3%)	—	—
Hipolipemiantes	2 pacientes (7%)	—	—
Bloqueadores betaadrenérgicos	18 pacientes (60%)	—	—
AC	23 pacientes (77%)	—	—
Nitritos	26 pacientes (87%)	—	—
Varios fármacos	27 pacientes (90%)	—	—

^at de Student; ^btest de Wilcoxon.

AAS: ácido acetilsalicílico; TTPa: tiempo de tromboplastina activada; F1+2: fragmento 1 + 2 de la protrombina; TAT: complejo trombina-antitrombina; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; AC: antagonistas del calcio.

Tabla 2. Regresión múltiple, F1+2 y factores de riesgo cardiovascular con TAT

Variable dependiente: F1+2
Tamaño muestral = 30
Coeficiente de determinación = 0,7087
R ajustada = 0,6328
Coeficiente de correlación múltiple = 0,8419
Desviación residual estándar = 1,9114

Ecuación de la regresión				
Variables independientes	Coeficiente	EE	t	p
(Constante)	0,50436			
Diabetes	-0,02362	1,33348	-0,018	0,9860
Dislipemia	-0,12384	0,88107	-0,141	0,8894
HTA	-0,00274	1,08943	-0,003	0,9980
Broncopatía	-0,01956	0,85713	-0,023	0,9820
Hiperuricemia	-0,44407	1,50085	-0,296	0,7700
TAT	0,10912	0,01690	6,457	<0,0001

Análisis de la varianza

Fuente	DF	Suma de cuadrados	Media de cuadrados
Regresión	6	204,4717	34,0786
Residual	23	84,0288	3,6534

F-ratio = 9,3279; p < 0,001

Coeficientes de correlación de orden cero

0,177 para diabetes
-0,124 para dislipemia
-0,254 para HTA
0,029 para broncopatía
-0,284 para hiperuricemia
0,841 para TAT

F1+2: fragmento 1 + 2 de la protrombina; TAT: complejo trombina-antitrombina; EE: error estándar; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 3. Regresión múltiple, TAT y factores de riesgo cardiovascular con F1+2

Variable dependiente: TAT Tamaño muestral = 30 Coeficiente de determinación = 0,7249 R ajustada = 0,6531 Coeficiente de correlación múltiple = 0,8514 Desviación residual estándar = 14,0620				
Ecuación de la regresión				
Variables independientes	Coeficiente	EE	t	p
(Constante)	7,03731			
Diabetes	8,71004	9,64077	0,903	0,3756
Dislipemia	-0,59851	6,48356	-0,092	0,9272
HTA	-4,58908	7,95751	-0,577	0,5697
Broncopatía	4,73356	6,22816	0,760	0,4550
Hiperuricemia	-3,47050	11,03892	-0,314	0,7561
F1+2	5,90608	0,91468	6,457	< 0,0001
Análisis de la varianza				
Fuente	DF	Suma de cuadrados	Media de cuadrados	
Regresión	6	11.983,5866	1.997,2644	
Residual	23	4.548,0023	197,7392	
F-ratio = 10,1005; p < 0,001				
Coeficientes de correlación de orden cero				
0,213 para diabetes -0,131 para dislipemia -0,271 para HTA 0,054 para broncopatía 0,293 para hiperuricemia 0,841 para F1+2				

F1+2: fragmento 1+2 de la protrombina; TAT: complejo trombina-antitrombina; EE: error estándar; HTA: hipertensión arterial.

una distribución normal, que no siguieron los valores de F1+2.

La edad media del grupo II fue de $60,1 \pm 10,2$ años; 12 varones (80%) y 3 mujeres (20%). Los resultados del estudio estándar de coagulación fueron normales en todos ellos, con unos valores de F1+2 de $1,1 \pm 0,2$ $\mu\text{g/l}$ y de TAT de $2,8 \pm 1,3$ nmol/l (tabla 1). Aplicando el test de Kolmogorov-Smirnov encontramos que ambos marcadores, los parámetros estándar de coagulación y la edad, seguían una distribución normal.

Procedimos a comparar la edad, la proporción de sexos y los resultados de los estudios estándares de coagulación y de los valores de ambos marcadores de LE, entre ambos grupos. Los resultados se exponen en la tabla 1. Solamente se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de F1+2 y de TAT.

Para analizar la influencia de los factores de riesgo cardiovascular y de los tratamientos médicos se-

guidos, tanto en los valores de F1+2 como de TAT, realizamos estudios de regresión múltiple, tomando en cada uno de ellos como variables dependientes ambas moléculas. Los resultados de estas pruebas se exponen en las tablas 2-5: en las tablas 2 y 3 se analiza la influencia de los factores de riesgo cardiovascular y de la otra molécula, y en las tablas 4 y 5, la posible influencia de los tratamientos médicos seguidos. Tan solo se demostró una influencia recíproca entre los valores de F1+2 y TAT, y una relación negativa entre los valores de F1+2 y TAT y el tratamiento con AC.

Tras efectuar un análisis de correlación entre los valores F1+2 y TAT, y el número de lesiones coronarias, no se demostró que a mayor número de lesiones hubiera mayores valores de ambas moléculas, con una correlación de 0,0567 ($p = 0,76$) y de 0,2076 ($p = 0,27$), respectivamente. Comparamos si existieron diferencias en los valores de ambos mar-

Tabla 4. Regresión múltiple: F1+2 y tratamiento médico

Variable dependiente: F1+2
Tamaño muestral = 30
Coeficiente de determinación = 0,3020
R ajustada = 0,1200
Coeficiente de correlación múltiple = 0,5496
Desviación residual estándar = 2,9588

Ecuación de la regresión

Variables independientes	Coeficiente	EE	t	p
(Constante)	7,30694			
Ticlopidina	-0,46945	2,18763	-0,215	0,8320
Bloqueadores betaadrenérgicos	-1,85834	1,50277	-1,237	0,2287
AC	-4,50527	1,57548	-2,860	0,0089
Hipolipemiantes	2,16667	2,32404	0,932	0,3609
IECA	-4,85081	3,88342	-1,249	0,2242
Nitritos	-0,49668	1,73617	-0,286	0,7774

Análisis de la varianza

Fuente	DF	Suma de cuadrados	Media de cuadrados
Regresión	6	87,1413	14,5235
Residual	23	201,3592	8,7547

F-ratio = 1,6589; p = 0,176

Coeficientes de correlación de orden cero

-0,069 para ticlopidina
0,128 para bloqueadores betaadrenérgicos
-0,405 para AC
0,127 para hipolipemiantes
-0,105 para IECA
0,046 para nitritos

F1+2: factor 1 + 2 de la protrombina; EE: error estándar; AC: antagonistas del calcio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Tabla 5. Regresión múltiple: TAT y tratamiento médico

Variable dependiente: TAT
Tamaño muestral = 30
Coeficiente de determinación = 0,2813
R ajustada = 0,0939
Coeficiente de correlación múltiple = 0,5304
Desviación residual estándar = 22,7277

Ecuación de la regresión

Variables independientes	Coeficiente	EE	t	p
(Constante)	48,71507			
Ticlopidina	9,32903	16,80377	0,555	0,5841
Bloqueadores betaadrenérgicos	-4,57309	11,54323	-0,396	0,6956
AC	-28,21258	12,10171	-2,331	0,0289
Hipolipemiantes	15,14315	17,85164	0,848	0,4050
IECA	-44,89283	29,82962	-1,505	0,1459
Nitritos	-4,56126	13,33600	-0,342	0,7354

Análisis de la varianza

Fuente	DF	Suma de cuadrados	Media de cuadrados
Regresión	6	4.650,9755	775,1626
Residual	23	11.880,6134	516,5484

F-ratio = 1,5007; p = 0,222

Coeficientes de correlación de orden cero

0,020 para ticlopidina
0,254 para bloqueadores betaadrenérgicos
-0,418 para AC
0,082 para hipolipemiantes
-0,139 para IECA
0,050 para nitritos

TAT: complejo trombina-antitrombina; EE: error estándar; AC: antagonistas del calcio; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Tabla 6. Valores de F1+2 y TAT y presencia de ulceración/trombo

	Con ulceración/ trombo (n = 13)	Sin ulceración/ trombo (n = 17)	p
F1+2 (μg/l)	4,4 ± 3,6	2,3 ± 2,4	NS ^a
TAT (nmol/l)	38 ± 24	17 ± 19	0,01 ^b

^atest de Wilcoxon; ^bprueba de la t de Student.

F1+2: fragmento 1 + 2 de la protrombina; TAT: complejo trombina-antitrombina.

cadore, en función de si existía estenosis coronaria complicada con ulceración/trombo (tabla 6). Se observa que existió significación estadística en el caso de TAT, con valores mayores en los sujetos con ulceración/trombo en el angiograma.

Discusión

La existencia de un estado de hipercoagulabilidad subclínica adquirida en los enfermos con CI la han estudiado con anterioridad diversos autores⁹⁻¹². Para detectar este estado hipercoagulativo, se ha propuesto la cuantificación de distintos elementos; el F1+2 y el TAT son 2 moléculas cuya utilidad como marcadores de hipercoagulabilidad subclínica, en múltiples situaciones patológicas, ha sido corroborada por algunos investigadores^{9,10,12}.

En nuestro estudio, en los resultados del análisis univariante, apreciamos que los valores de F1+2 y TAT son significativamente mayores en los pacientes con CI que en los sujetos sanos del grupo control; de esta manera se demuestra que existe un estado hipercoagulativo, no detectable con los estudios habituales de coagulación, en los pacientes con enfermedad coronaria y CI avanzada.

En este sentido, debemos de tener en cuenta que los factores de riesgo cardiovascular analizados pueden, según algunos autores, suponer un incremento en los valores tanto del F1+2 como del TAT¹³⁻¹⁵. En nuestra serie, el análisis multivariable no demuestra una mayor influencia de ninguno de los factores de riesgo cardiovascular analizados, lo que apuntaría, coincidiendo con los resultados de otros investigadores¹⁰⁻¹³, a que las modificaciones en los valores de F1+2 y TAT son un reflejo de un estado hipercoagulativo secundario a la presencia de una alteración endotelial, inducida por dichos factores de riesgo. Es decir, el mecanismo de expresión de los diversos factores de riesgo cardiovascular sería la producción de una alteración endotelial, alteración anatómopatológica subyacente en la CI, y que desencadenaría un estado subclínico de hipercoagulabilidad adquirida, demostrado mediante la elevación de los valores de F1+2 y de TAT¹⁶⁻¹⁸.

De esta manera, nuestro estudio demuestra que en los pacientes con CI y ateromatosis coronaria con estenosis significativas, demostradas mediante coronariografía, existe un estado de hipercoagulabilidad adquirido. En el caso del TAT, además, se evidencia que, ante la presencia de lesiones angiográficamente complicadas, sus valores son significativamente mayores; en el caso del F1+2, también se aprecia una tendencia a una mayor elevación de los valores en presencia de lesiones complicadas, aunque no se llega a alcanzar significación estadística, quizá por el pequeño número de casos estudiados. Estos resultados inciden en la confirmación de la presencia de una situación de hipercoagulabilidad adquirida, secundaria a una lesión endotelial, más evidente ante la existencia de lesiones coronarias complicadas, lo que podría conllevar una mayor activación de la hemostasia sanguínea.

La influencia del tratamiento médico en los valores de F1+2 y TAT solamente alcanza significación estadística en el análisis multivariable, en el caso de los AC. Este resultado podría explicarse, quizá, por la interferencia producida por los AC en la hemostasia, al tratarse de fármacos capaces de disminuir la agregación plaquetaria¹⁹⁻²¹. De esta forma, si la agregación plaquetaria es menor la activación de la cascada coagulativa puede verse afectada con una menor actividad de ésta, hecho que podría verse reflejado con unos menores valores de TAT y de F1+2.

Entre nuestros resultados, observamos que los valores de F1+2 y TAT en el grupo II se encuentran en el límite de la normalidad de los valores aceptados por la propia casa fabricante. Este resultado podría deberse a que la edad media del grupo control fue de 60,1 años, con un progresivo incremento de los valores de ambas con la edad^{9,15}. Con independencia de esta consideración, las diferencias en los valores de ambos marcadores hipercoagulativos entre ambos grupos, seguirían teniendo toda su validez, máxime si se tiene en cuenta que no existió diferencia entre las edades de ambos grupos (la edad del grupo I fue de 57,6 años).

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, la más importante es, a nuestro juicio, la casuística recogida. El hecho de haber limitado la serie de nuestro trabajo a 30 pacientes nos debe hacer ser cautos a la hora de validar estos resultados, sobre todo en lo referente a los análisis de regresión múltiple.

Podemos concluir que la existencia demostrada de enfermedad ateromatosa coronaria se ve acompañada de un incremento subclínico en la actividad

de la hemostasia sanguínea, cuantificado mediante un incremento de los valores de F1+2 y de TAT.

Bibliografía

1. Fuster V, Badimon L, Badimon J, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992;326:242-50 y 310-8.
2. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Clinical cardiology: new frontiers*. Circulation. 1998;97:1195-206.
3. Fernández A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:1562-9.
4. Falk E, Fernández-Ortiz A. Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. *Am J Cardiol*. 1995;75:5-11.
5. Davies MJ, Bland JM, Hangartner JRW. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death. *Eur Heart J*. 1989;10:203-8.
6. Bauer KA, Rosenberg RD. The pathophysiology of the prethrombotic state in humans: insights gained from studies using markers of hemostatic system activation. *Blood*. 1987;70:343-53.
7. Bauer KA. Laboratory markers of coagulation activation. *Arch Pathol Lab Med*. 1993;117:71-7.
8. Loscalzo J. Pathogenesis of thrombosis. En: Beutler E, Lichtmann MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. *Williams Hematology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1525-31.
9. Mannucci PM. Mechanisms, markers and management of coagulation activation. *Thrombosis*. 1993;44:851-70.
10. Gurfinkel E, Bozovich G, Cerdá M, Mejía I, Oxilia A, Mautner B. Time significance of acute thrombotic reactant markers in patients with and without silent myocardial ischemia and overt unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1995;76:121-4.
11. Hoffmeister HM, Jur M, Wendel HP, Heller W, Seipel L. Alterations of coagulation and fibrinolytic and Kallikrein-Kinin systems in the acute and subacute phases in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*. 1995;91:2520-7.
12. Merlini PA, Bauer KA, Oltronna L, Ardissimo D, Cattaneo M, Belli C, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*. 1994;90:61-8.
13. Bauer KA. Laboratory markers of coagulation activation. *Arch Pathol Lab Med*. 1993;117:71-7.
14. Bauer KA, Kass BL, Bednarek M, Hawiger JJ, Rosenberg RD. Detection of factor X activation in humans. *Blood*. 1989;74:2007-15.
15. Cornudella R. Hipercoagulabilidad adquirida. Marcadores de activación. *Sangre*. 1995;40:25-32.
16. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med*. 1992;326:242-50.
17. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*. 1992;326:310-8.
18. Virgós B, Nebra AC, Sánchez C, Suárez MA, Cornudella R. Angor inestable y lesión endotelial. *Med Intens*. 2003;27:318.
19. Rybak ME, Renzulli LA. Effect of calcium channel blockers on platelet GPIIb-IIIa as a calcium channel in liposomes: comparison of effects on the intact platelets. *Thromb Haemost*. 1992;67:131-6.
20. Rostagno C, Prisco D, Panniccia R, Costanzo G, Poggesi L, Boddi M, et al. Effect of calcium channel blockers on platelet aggregation and thromboxane A₂ formation: an *in vivo* double blind randomized study. *Thromb Res*. 1990;59:531-9.
21. Blache D, Ciavatti M, Ojeda C. The effect of calcium channel blockers on blood platelet function, especially calcium uptake. *Biochim Biophys Acta*. 1987;923:401-12.