

Hipertensión arterial, hipercoagulabilidad y cardiopatía isquémica

B. Virgós-Señor^a, A. C. Nebra-Puertas^a, M. A. Suárez-Pinilla^b, R. Cornudella-Lacasa^c
y P. Portero-Pérez^d

^aServicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

^bServicios de Medicina Intensiva, ^cHematología y ^dCardiología. Hospital Clínico. Zaragoza. España

Introducción. La enfermedad ateromatosa coronaria es un proceso crónico favorecido por los factores de riesgo cardiovascular, entre los que está la hipertensión arterial (HTA), y caracterizado tanto por la existencia de fenómenos inflamatorios como por la presencia de una activación subclínica de la coagulación.

Pacientes y métodos. Estudio observacional de casos y controles sobre 40 pacientes hipertensos sin más factores de riesgo cardiovascular, con enfermedad coronaria y coronariografía. Realizamos un grupo control de 15 sujetos sanos sin factores de riesgo cardiovascular. Comparamos el estudio estándar de coagulación y la actividad subclínica de la hemostasia sanguínea midiendo el fragmento 1+2 de la protrombina (F1+2) y el complejo trombina-antitrombina (TAT), entre ambos grupos.

Resultados. Los pacientes con HTA y cardiopatía isquémica, en los que la coronariografía evidencia una lesión obstructiva, presentan unos niveles más elevados tanto de F1+2, como de factor de TAT que las personas sanas. Estos niveles pueden verse modificados por el tratamiento antihipertensivo seguido.

Conclusiones. La HTA promueve un estado de hipercoagulabilidad subclínico, relacionado con la fisiopatología de la cardiopatía isquémica, que podría verse modificado por el tratamiento seguido por los pacientes.

Palabras clave: hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, fragmento 1+2 de la protrombina, complejo trombina-antitrombina.

Arterial hypertension, hypercoagulability and ischemic heart disease

Introduction. Coronary artery disease is a chronic condition favored by cardiovascular risk factors, among which arterial hypertension is found. It is characterized by the existence of inflammatory phenomena as well as by the presence of subclinical activation of coagulation.

Patients and methods. Observational case-control study on 40 hypertensive patients without any other cardiovascular risk factors, with coronary disease demonstrated by coronary angiography. There was a control group of 15 healthy subjects with no cardiovascular risk factors. We compared the standard coagulation study and subclinical activity of hemostasis, measuring fragment 1+2 of prothrombin (F1+2) and the thrombin-antithrombin complex (TAT) between both groups.

Results. Patients with arterial hypertension and ischemic heart disease, in whom the coronariography showed an obstructive lesion, had higher levels of both F1+2 and TAT factor than healthy people. These levels could be modified with antihypertensive treatment.

Conclusions. Arterial hypertension is associated with a subclinical hypercoagulability that is related with the pathophysiology of ischemic heart disease. This could be modified by the treatment followed by the patients.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, fragment 1+2 of prothrombin, thrombin-antithrombin complex.

Introducción

El depósito de colesterol y de diversas sustancias lipídicas en la pared de las arterias coronarias, junto a la promoción de fenómenos inflamatorios crónicos, desemboca en la producción de las placas ateromatosas, responsables de las

manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica (CI). En estos procesos, los factores de riesgo cardiovascular, entre los que tenemos la hipertensión arterial (HTA), desempeñan un papel determinante¹⁻³.

En determinadas ocasiones, dentro de la evolución natural de una lesión ateromatosa, se producen complicaciones en forma de úlceras y/o rotura, desembocando en una exposición del material de la placa al torrente sanguíneo y una estimulación de la hemostasia sanguínea^{1,2,4,5}. En relación con estos fenómenos, no siempre se produce una trombosis aguda sobre las lesiones complicadas, existiendo a veces placas complicadas sobre las que no se producen fenómenos

Correspondencia:

B. Virgós Señor.

Av. de Valencia, 51-53, esc. 1.ª, piso 8.º B.

50005 Zaragoza. España.

Correo electrónico: s976358224@wanadoo.es

Recibido: 15 de noviembre de 2006.

Aceptado: 30 de enero de 2007.

de trombosis^{6,7}. Por todo ello se podría decir que la CI es una enfermedad con un desarrollo crónico que conlleva un estado de hipercoagulabilidad adquirida, hipercoagulabilidad que refleja una activación subclínica de los mecanismos de la hemostasia, no verificable mediante los estudios habituales⁸⁻¹⁴.

Mediante el presente trabajo, efectuado en 40 pacientes hipertensos diagnosticados de CI y sometidos a coronariografía, proponemos estudiar si existe una activación subclínica de la hemostasia, no detectable mediante los estudios habituales de coagulación. Para conseguirlo determinamos el fragmento 1+2 de la protrombina (F1+2) y la unión del complejo trombina-antitrombina (TAT), interpretando ambas moléculas como marcadores de la existencia de una activación subclínica de la hemostasia. Además comparamos los niveles de ambos marcadores y los estudios habituales de coagulación con los presentes en personas sanas, sin HTA ni otros factores de riesgo cardiovascular conocidos.

Pacientes y método

Estudio observacional con un grupo de casos y otro de controles en el que estudiamos si los niveles de F1+2 y de TAT fueron mayores en pacientes con HTA y CI comparados con los niveles de ambas moléculas en personas sanas.

Para el grupo A, o grupo estudio, seleccionamos 40 pacientes hipertensos sin más factores de riesgo cardiovascular (incluyendo glucemia y estudio lipídico normales) diagnosticados de CI en forma de ángor progresivo y sometidos a coronariografía. Se analizaron tanto los antecedentes médicos y los distintos tratamientos que tomaban los pacientes como el número de lesiones significativas visualizadas en la coronariografía.

El grupo B, o grupo control, se hizo seleccionando a 15 sujetos sanos, sin factores de riesgo cardiovascular ni patologías que pudieran alterar los niveles de F1+2 y/o del TAT, y con un estudio lipídico y glucemia normales.

En ambos grupos se efectuó una extracción sanguínea con venopunción atraumática, realizándose a los pacientes del grupo A en los momentos previos a la coronariografía. La sangre extraída fue recogida en tubos Vacutainer® de 10 ml con citrato trisódico al 3,8%. Inmediatamente después de la obtención ésta fue centrifugada durante 10 minutos a 3.600 rpm, congelándose el plasma así obtenido a una temperatura de -80°C hasta su análisis.

Los niveles de F1+2 se determinaron mediante una prueba tipo ELISA, Enzygnost® F1+2 micro de Behringwerke AG, Marburg, Alemania. Los valores aceptados por el fabricante dentro de la

normalidad se encuentran entre 0,4 y 1,1 nmol/l. El TAT también se midió con 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. A los sujetos de ambos grupos se les realizó también un estudio de coagulación estándar para descartar alteraciones hemostáticas; en dicho estudio se incluyeron el recuento plaquetario, los niveles de fibrinógeno, la actividad de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada (aTTP). Como ya comentamos, también se efectuó un estudio lipídico (colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [HDL] y colesterol total) y una bioquímica básica.

Como herramientas estadísticas para comparar los datos cuantitativos entre ambos grupos, tras aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de los datos, aplicamos la prueba de la "t" de Student o la prueba de Mann-Whitney. Para comparar datos cualitativos utilizamos el test de Chi cuadrado. Realizamos un subanálisis entre los pacientes del grupo A estudiando la posible relación de los tratamientos médicos y del número de lesiones coronarias con los niveles de F1+2 y TAT. Para ello aplicamos el coeficiente de correlación y efectuamos un test de regresión múltiple. En todos los casos demandamos un intervalo mínimo de confianza del 95%.

Resultados

La edad media de los pacientes del grupo A (tabla 1) fue de 61,4±1,4 años, siendo 33 varones (82%). Todos los pacientes (100%) estaban antiagregados, pudiendo ver el tratamiento médico seguido en la mencionada tabla 1. La edad media del grupo B fue de 60,1±10 años, con 12 varones (80%); no hubo diferencias significativas ni entre la edad media, ni en la proporción de sexos entre ambos grupos, ni en los resultados del estudio lipídico, ni en las glucemias.

Se demostraron niveles significativamente mayores en el grupo A tanto de F1+2 como de TAT. Respecto al resultado de los valores del estudio habitual de coagulación, sólo existieron diferencias significativas en el porcentaje de actividad de la protrombina, siendo mayor en el grupo B que en el grupo estudio. Realizando un estudio de correlación entre los valores del estudio de coagulación habitual (aTTP, actividad de protrombina, fibrinógeno y recuento plaquetar) y el F1+2 y el TAT, sólo se obtuvo significación para el coeficiente de correlación existente entre el F1+2 y la actividad de protrombina ($r=0,331$; $p=0,037$).

En la coronariografía de los pacientes del grupo A hallamos los siguientes resultados: en 6 pacien-

TABLA 1
Grupos A y B. Características generales y parámetros de coagulación

	GRUPO A (N = 40)	GRUPO B (N = 15)	p
Edad (en años)	61,4±1,4	60,1±10,2	ns*
Varones (en %)	82,5% (n=33)	80% (n=12)	ns**
F1+2 (en µg/l)	2,7±2,1	0,99±0,04	0,001*
TAT (en nmol/l)	29,1±25,4	2,8±1,3	0,001*
Plaquetas (en miles/mm ³)	232±55	254±36	ns*
% de actividad de protrombina	93±12,04	101±6,1	0,0023***
aTTP	36,1±14	31,8±3	ns***
Fibrinógeno (en mg/dl)	390,3±117	331±68,8	ns***
Colesterol total (en mg/dl)	191±35	180±48	ns*
Colesterol HDL (en mg/dl)	38±52	37±10	ns*
Glucemia basal (en mg/dl)	115±65	93±25	ns***
Antiagregantes	40 pacientes (100%)	—	—
IECA	8 pacientes (20%)	—	—
B-B	12 pacientes (30%)	—	—
CA	27 pacientes (67%)	—	—
Nitritos	31 pacientes (77%)	—	—
Varios fármacos	37 pacientes (92%)	—	—

aTTP: tiempo de tromboplastina activada; B-B: bloqueadores beta-adrenérgicos; CA: calcioantagonistas; F1+2: fragmento 1+2 de la protrombina; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ns: no significativo; TAT: complejo trombina-antitrombina. *"t" de Student. **Chi cuadrado. ***Prueba de Mann-Whitney.

tes (15%) se visualizaron 3 lesiones significativas, en 14 (35%) se vieron 2 lesiones y en los 20 restantes (50%) solamente una lesión. En nueve casos la lesión demostró signos de complicación (ulceración y/o trombos). Aplicando un análisis de regresión entre el número de lesiones y los niveles de F1+2 y de TAT no se obtuvo significación estadística.

Aplicamos análisis de regresión múltiple tomando los niveles de ambos marcadores de hipercoagulabilidad como variables dependientes (tablas 2 y 3) para estudiar el posible impacto en sus niveles de los tratamientos médicos utilizados por los enfermos. Observamos cómo los calcioantagonistas influyen en los niveles de F1+2 y cómo tanto los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) como los calcioantagonistas modifican los niveles de TAT.

Discusión

La HTA es un factor de riesgo cardiovascular ampliamente reconocido que actúa promoviendo la aparición de enfermedad coronaria¹⁻⁴. Dentro

TABLA 2
Regresión múltiple. F1+2 y tratamiento médico

Variable dependiente: F1+2 Método: entero Tamaño muestral: 40 Coeficiente de determinación: 0,2422 R-ajustada: 0,1556 Coeficiente correlación múltiple: 0,4922 Desviación residual estándar: 2,0175				
ECUACIÓN DE REGRESIÓN				
VARIABLES INDEPENDIENTES	COEFICIENTE	ERROR ESTÁNDAR	t	p
(Constante)	4,4942			
B-B	0,69929	0,69978	0,999	0,3245
CA	-1,6161	0,66925	-2,415	0,0211
IECA	-0,11128	0,82766	-0,134	0,8938
Nitritos	-1,26471	0,78217	-1,617	0,1149
ANÁLISIS DE VARIANZA				
FUENTE	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADO DE MEDIAS	
Regresión	4	45,5377	11,3844	
Residual	35	142,4574	4,0702	
F ratio: 2,7970 p = 0,041				
COEFICIENTES DE CORRELACIÓN				
0,152 para B-B -0,397 para CA 0,037 para IECA -0,304 para nitritos				

B-B: bloqueadores betaadrenérgicos; CA: calcioantagonistas; F1+2: fragmento 1+2 de la protrombina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

de la fisiopatología de la enfermedad coronaria y de la cardiopatía isquémica la hemostasia sanguínea desempeña un papel fundamental⁴⁻¹⁶. Presentamos un estudio que demuestra que los sujetos con HTA como único factor de riesgo cardiovascular reconocido y en los que se demuestra una enfermedad coronaria presentan una activación subclínica de la coagulación. Entre las limitaciones de nuestro trabajo destaca la serie relativamente corta que presentamos, hecho éste plenamente justificable por el diseño del estudio; no es sencillo encontrar pacientes con CI cuyo único factor de riesgo cardiovascular sea la HTA y que además sean sometidos a coronariografía. Intimamente relacionada con esta limitación, la aplicación de herramientas estadísticas sin análisis por pasos en el estudio multivariable y la necesidad de aplicar pruebas no paramétricas también pueden restar cierto grado de firmeza a las conclusiones de nuestro trabajo.

TABLA 3
Regresión múltiple. TAT y tratamiento médico

Variable dependiente: TAT Método: entero Tamaño muestral: 40 Coeficiente de determinación: 0,3863 R-ajustada: 0,3161 Coeficiente correlación múltiple: 0,6215 Desviación residual estándar: 21,0612				
ECUACIÓN DE REGRESIÓN				
VARIABLES INDEPENDIENTES	COEFICIENTE	ERROR ESTÁNDAR	t	p
Constante	41,10676			
CA	-20,7389	6,98658	-2,968	0,0054
IECA	21,53523	8,6402	2,492	0,0176
B-B	6,80651	7,3053	0,932	0,3579
Nitritos	-8,29696	8,16533	-1,016	0,3165
ANÁLISIS DE VARIANZA				
FUENTE	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA DE CUADRADOS	CUADRADO DE MEDIAS	
Regresión	4	9770,86	2442,7151	
Residual	35	15525,05	443,5728	
F ratio: 5,5069 p = 0,02				
COEFICIENTES DE CORRELACIÓN				
-0,495 para CA 0,419 para IECA 0,153 para B-B -0,160 para nitritos				

B-B: bloqueadores betaadrenérgicos; CA: calcioantagonistas; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; TAT: complejo trombina-antitrombina.

Los mayores niveles de F1+2 y de TAT en el grupo A reflejan un estado de hipercoagulabilidad en estos pacientes relacionado con la lesión ateromatosa subyacente. A este respecto diversos autores apuntan en la misma dirección que la obtenida por nuestros resultados, destacando la existencia de un estado de hipercoagulabilidad, o protrombótico, en sujetos con HTA y arterioesclerosis¹⁴, así como la presencia de una elevación de múltiples marcadores de hipercoagulabilidad adquirida, entre los que se encuentran tanto el F1+2 como el TAT¹⁵⁻²⁰. En este sentido, la elevación de dichos marcadores ha sido descrita por numerosos autores en diferentes circunstancias, entre las que se encuentran, además de la CI, la edad y el sexo^{7-10,21}. La influencia que ambos marcadores de riesgo tuvieron en nuestro trabajo debería de ser mínima al no existir diferencias significativas de ambos aspectos respecto al grupo control. Respecto al riesgo a que la

elevación en los niveles de F1+2 y TAT en nuestra serie pudiera ser debida a otras patologías o circunstancias, el propio diseño del trabajo minimiza dicho riesgo al incluir solamente a pacientes con HTA.

Existió una ausencia de relación evidente entre los resultados de los estudios estándar de coagulación y los niveles de los marcadores estudiados; tan sólo se obtuvo un débil coeficiente de correlación entre los niveles de F1+2 y la actividad de protrombina, resultado éste lógico puesto que el F1+2 es un indicador muy preciso de la activación de la protrombina. Esta débil correlación obtenida apunta aún más a la poca utilidad de los estudios habituales para detectar estados de hipercoagulabilidad subclínicos, hecho éste constatado por diversos autores^{8,10,20}. Tampoco se demuestra la existencia de relación entre el número de lesiones coronarias y los niveles de F1+2 y TAT. Este resultado podría explicarse por una alta sensibilidad de los marcadores estudiados ante la presencia de una hipercoagulabilidad inducida por lesiones coronarias. Sin embargo, esta sensibilidad no guardaría relación directa con la severidad de las lesiones, de forma que ante la existencia de un estado subclínico de hipercoagulabilidad, la elevación de los marcadores estudiados indicarían dicho estado de hipercoagulabilidad, pero sin capacidad de discriminar la severidad de las lesiones que lo provocan.

Los resultados de los análisis de regresión múltiple permitieron observar una relación entre los niveles de F1+2 y TAT con calcioantagonistas, así como entre el TAT y el tratamiento con IECA. En el caso de la relación entre los IECA y los niveles de TAT, obtenemos un resultado paradójico puesto que el coeficiente de correlación es positivo; es decir, los sujetos en tratamiento con IECA demuestran mayores niveles de TAT que los no tratados con este grupo farmacológico. En este sentido son diversos los autores que apuntan al descenso que se produce en marcadores de hipercoagulabilidad en pacientes con HTA tras ser tratados tanto con calcioantagonistas como con IECA^{15,22-25}. Sin embargo, y a diferencia de nuestro resultado para el TAT, los trabajos citados encuentran una lógica relación inversa, es decir, los tratamientos antihipertensivos descienden los niveles de distintos marcadores de hipercoagulabilidad. La explicación a nuestro resultado podría venir dada por el diseño del estudio presentado, ya que solamente efectuamos una única medición de F1+2 y TAT, sin efectuar un seguimiento en el tiempo de la evolución de los marcadores, analizando además los niveles de los mismos en el momento de realizar el estudio; es decir, no conocemos la progresión en el tiempo de los marcadores. También podríamos apuntar a la posibilidad de

que los sujetos en tratamiento con IECA quizá presentarán una HTA más severa que los tratados con calcioantagonistas, estando además cinco de los ocho pacientes tratados con IECA también con calcioantagonistas, con lo que se podrían encontrar mayores niveles de TAT en sujetos hipertensos tratados con IECA, como reflejo de una mayor lesión inducida por la HTA. No obstante, el escaso número de enfermos en la serie impide realizar cualquier deducción firme. En resumen, los sujetos hipertensos con CI y lesión coronaria demostrada presentan un estado de hipercoagulabilidad subclínica, que no se presenta en sujetos sanos, estando este resultado probablemente en relación con parte de la fisiopatología de la CI al promover una alteración endotelial y un estado de hipercoagulabilidad adquirida secundaria a la misma. Coincidiendo con este resultado, trabajos anteriores de nuestro grupo han encontrado tanto un estado hipercoagulativo en pacientes con CI y diversos factores de riesgo cardiovascular²⁶, como un incremento en determinados marcadores de laboratorio tanto de activación de la hemostasia como de lesión endotelial²⁷. A este respecto quedaría por dilucidar la relación causal exacta en el estudio presentado entre la elevación de los marcadores hipercoagulativos analizados, la HTA y la propia fisiopatología de la CI. Los tratamientos médicos influyen en los niveles de F1+2 y de TAT, si bien en nuestro estudio encontramos una relación paradójica entre el TAT y el tratamiento con IECA, relación que podría estar justificada por la presencia de HTA peor controlada en estos pacientes.

Bibliografía

- 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.
- 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.
- Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Clinical cardiology: new frontiers*. *Circulation*. 1998;97:1195-206.
- 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.
- Falk E, Fernández-Ortiz A. Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. *Am J Cardiol*. 1995;75:5-11.
- Davies MJ, Bland JM, Hangartner JRW. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J*. 1989;10:203-8.
- 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.
- Bauer KA. Laboratory markers of coagulation activation. *Arch Pathol Lab Med*. 1993;117:71-7.
- Loscalzo J. Pathogenesis of thrombosis. En: Beutler E, Lichtmann MA, Coller BS, Kipps TJ, editores. *Williams Hematology*, 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 1525-31.
- Mannucci PM. Mechanisms, markers and management of coagulation activation. *Thrombosis*. 1993;44:851-70.
- Gurfinkel E, Bozovich G, Cerdá M, Mejail 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.
- Hoffmeister HM, Jur M, Wendel HP, Heller W, Seipel L. Alterations of coagulation and fibrinolytic and kallikrein-kinin systems in the acute and postacute phases in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*. 1995;91:2520-7.
- 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.
- Catena C, Novello M, Lapenna R, Baroselli S, Colussi G, Nadalini E, et al. New risk factors for atherosclerosis in hypertension: focus on the prothrombotic state and lipoprotein(a). *J Hypertens*. 2005;23:1617-31.
- Sakata K, Shirohara M, Yoshita H, Urano T, Takada Y, Takada A. Differential effects of enalapril and nitrendipine on the fibrinolytic system in essential hypertension. *Am Heart J*. 1999;137:1094-9.
- Trifiletti A, Scamardi R, Pizzuolo MA, Sottolotta G, Barbera N, Frisina N. Increased indexes of thrombin activation in advanced stages of hypertension. *Haemostasis*. 2001;31:49-54.
- Donders SH, Lustermaans FA, van Wersch JW. Prothrombin fragment 1+2 in both treated and untreated hypertensive patients. *Neth J Med*. 1993;43:174-8.
- Agewall S, Wilkstrand J, Fagerberg B. Prothrombin fragment 1+2 is a risk factor in treated hypertensive men. *J Hypertens*. 1998;16:537-41.
- Virgós B, Nebra AC, Sánchez C, Suárez MA, Cornudella R. Angor inestable y lesión endotelial. *Med Intensiva*. 2003; 27:318.
- Nebra A, Virgós B, Cornudella R, del Río A, Pajuelo F. ¿Existe una hipercoagulabilidad subclínica en los pacientes con patología coronaria? *Med Intensiva*. 2001;25:95.
- Cornudella R. Hipercoagulabilidad adquirida. Marcadores de activación. *Sangre*. 1995;40 Supl 2:25-32.
- Fogari R, Preti P, Lazzari P, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, et al. Effect of benazepril amlodipine combination on fibrinolysis in hypertensive diabetic patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59:271-5.
- Undas A, Brummel-Ziedins KE, Potaczek DP, Stobierska-Dzierzer B, Bryniarski L, Szczeklik A, et al. Atorvastatin and quinapril inhibit blood coagulation in patients with coronary artery disease following 28 days of therapy. *J Thromb Haemost*. 2006;4:2397-404.
- Ekholm M, Wallén NH, Johnsson H, Eliasson K, Kahan T. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition with ramipril reduces thrombin generation in human hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2002;103:151-5.
- Ridderstråle W, Ulfhammer E, Jern S, Hrafnkelsdóttir T. Impaired capacity for stimulated fibrinolysis in primary hypertension is restored by antihypertensive therapy. *Hypertension*. 2006;47:686-91.
- Nebra Puertas AC, Virgós Señor B, Suárez Pinilla MA, Cornudella Lacasa R, del Río Ligorit A, Pajuelo Fernández F. Ateromatosis coronaria e hipercoagulabilidad adquirida. *Clin Invest Arterioscl*. 2005;17:74-9.
- Virgós Señor B, Nebra Puertas AC, Suárez Pinilla MA, Cornudella Lacasa R, Portero Pérez P, Morón Giménez A, et al. Factor de von Willebrand y D-Dímeros como marcadores de lesión endotelial, en pacientes con hipertensión arterial y cardiopatía isquémica. *Hipertensión*. 2004;21:290-5.