

ORIGINAL

Activación de la coagulación y fibrinólisis inducida por un ejercicio de larga duración (carrera de maratón)☆

Ángel Enrique Díaz Martínez^{a,*}, Josefa Delgado Sanz^a, Paloma González López^a, Pilar Liébana Zamorano^a y María José Alcaide Martín^b

^a Laboratorio Clínico, Centro de Medicina del Deporte, Subdirección General de Deporte y Salud, Consejo Superior de Deportes, Madrid, España

^b Laboratorio de Urgencias, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 3 de mayo de 2010; aceptado el 29 de enero de 2011

Disponible en Internet el 16 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Coagulación;
Fibrinólisis;
Ejercicio;
Maratón

Resumen

Introducción y objetivos: Durante el ejercicio físico aumentan tanto el potencial coagulante como el fibrinolítico. La realización de ejercicio físico regular y moderado está asociada a una disminución de los eventos trombóticos, por el contrario, el ejercicio físico extenuante parece ser un desencadenante de eventos trombóticos especialmente en sujetos no entrenados. El objetivo del estudio es valorar los efectos de una carrera de maratón sobre diferentes parámetros de la actividad coagulativa y de la actividad fibrinolítica en individuos entrenados.

Material y métodos: Se han estudiado 31 deportistas amateurs que han seguido un programa de entrenamiento de 4 meses y a los que se ha tomado muestras de sangre preejercicio, postejerercicio y a las 24 y 72 horas para analizar las variaciones de el tiempo de protrombina, actividad de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, fibrinógeno, antitrombina III y dímero D, en respuesta a una carrera de maratón.

Resultados: Las muestras postejerercicio muestran un aumento de la actividad coagulativa y un marcado incremento de los niveles de dímero D (marcador de actividad fibrinolítica) asociados a una disminución de los niveles de fibrinógeno, probablemente por consumo. Las muestras de 24 h presentan una disminución de los niveles de antitrombina III, posiblemente como consecuencia de su consumo durante la fase de ejercicio.

Conclusiones: Los resultados obtenidos sugieren que en sujetos que han seguido una preparación física se produce un equilibrio general de los mecanismos hemostáticos (activación de la coagulación y fibrinólisis) tras el ejercicio físico de larga duración.

© 2010 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

☆ Este trabajo corresponde a una comunicación científica presentada y premiada en el III Congreso Nacional del Laboratorio Clínico celebrado en Valencia del 14 al 16 de octubre de 2009.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: enrique.diaz@csd.gob.es (Á.E. Díaz Martínez).

KEYWORDS

Coagulation;
Fibrinolysis;
Physical exercise;
Marathon

Coagulation and fibrinolysis activation induced by continued physical exercise (marathon race)**Abstract**

Introduction and objectives: During physical exercise coagulation and fibrinolytic activities are increased. Moderate and regular exercise is associated with a decrease on thrombotic episodes. On the other hand exhausting physical exercise seems to be a trigger of thrombotic events, especially on non-trained subjects. The objective of this study is to investigate the effect of a marathon race on coagulation and fibrinolytic parameters on trained subjects.

Material and methods: We studied 31 amateur athletes who had followed a training program for 4 months. Blood samples were collected before and after exercise and at 24 hours and 72 hours to test the effects of a marathon race on prothrombin time, prothrombin activity, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, antithrombin III (AT3) and D dimer.

Results: There was an increase in coagulation activity and a marked increase in D dimer (marker of fibrinolytic activity) in post-exercise samples. There was also a decrease in fibrinogen levels, probably due to it has been used up during the exercise period. The 24 hour hours samples showed a decrease in AT3 levels, also as a result of AT3 consumption during the physical exercise.

Conclusions: These data, suggests that in trained subjects, a general balance in haemostatic mechanisms is achieved (coagulation and fibrinolysis activation) with continued physical exercise.

© 2010 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El sistema hemostático considerado globalmente es un mecanismo de defensa del organismo que tiene varios cometidos: mantener permeable la luz vascular, establecer el tapón hemostático en caso de lesión vascular y finalmente, generar la lisis del coágulo de fibrina cuando este se produce. Este sistema tiene dos compartimentos, uno celular, integrado principalmente por plaquetas y endotelio, y otro plasmático donde participan proteínas procoagulantes generadoras de fibrina, proteínas inhibidoras y proteínas con función fibrinolítica. El desequilibrio entre ellos se expresa clínicamente por manifestaciones antagonistas, como un síndrome hemorrágico o un estado de hipercoagulabilidad^{1,2}.

El punto final del proceso de la coagulación es el paso de una proteína soluble plasmática, el fibrinógeno, a una insoluble, la fibrina, condicionado a la generación de una serin proteasa, la trombina. El estímulo responsable de la generación de trombina puede producirse por la activación de dos secuencias enzimáticas, conocidas clásicamente como vías extrínseca e intrínseca de la coagulación¹⁻³, que comúnmente son monitorizadas en el laboratorio mediante la medición del tiempo de protrombina (TP) y actividad de protrombina (AP) y del tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) respectivamente.

El sistema fibrinolítico es el mecanismo enzimático encargado de eliminar el coágulo de fibrina, mucho más sencillo que el de la coagulación sanguínea. Como consecuencia de la degradación del coágulo de fibrina se producen varios fragmentos de degradación de la fibrina siendo el dímero D (DD) uno de ellos³⁻⁵.

Durante el ejercicio físico aumentan tanto el potencial coagulativo como el fibrinolítico^{3,6-10}. La realización de ejercicio físico regular y moderado está asociada a una disminución de los eventos trombóticos^{11,12}, por el contrario, el ejercicio físico extenuante parece ser un desencadenante

de eventos trombóticos^{11,13} especialmente en sujetos no entrenados⁶.

Estudios realizados con personas sedentarias han demostrado que aunque la actividad coagulativa como la fibrinolítica aumentan durante la actividad física^{3,6-8}, este balance no se mantiene durante la fase de recuperación, lo que pudiera aumentar la probabilidad de un evento trombótico⁶. Sin embargo, tras seguir un programa de acondicionamiento físico, se observó que a medida que progresaba la preparación física, la actividad coagulativa aumentaba ligeramente y la actividad fibrinolítica lo hacía de forma marcada^{3,7,8}. Otros autores han descrito que el ejercicio moderado aumenta la actividad fibrinolítica en reposo¹³.

Todos estos efectos favorables del entrenamiento del ejercicio físico vuelven a un estado preentrenamiento después de un período de desacondicionamiento físico^{3,13,14} siendo un argumento más para la realización de ejercicio físico moderado de forma regular.

El objetivo de este trabajo es el estudio de las alteraciones que se producen en las magnitudes de coagulación (TP, AP, aPTT, fibrinógeno [FIB] y antitrombina III [AT3]) y de fibrinólisis (DD) tras la realización de un ejercicio de larga duración (carrera de maratón) en sujetos entrenados.

Material y métodos

Se han estudiado 31 deportistas *amateurs* (44,6 ± 11,8 años), 25 hombres y 6 mujeres, que han seguido un plan de entrenamiento durante 4 meses para la realización del maratón popular de Madrid 2009 (MAPOMA). Todos los deportistas dieron su consentimiento por escrito para la participación en el estudio, realizado de acuerdo a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki 2008, de la Asociación Médica Mundial.

El tiempo medio de finalización del maratón fue de 235 ± 35 minutos (176-333 minutos, mínimo y máximo, respectivamente).

A los 31 deportistas se les realizó una extracción sanguínea basal, previa a la maratón. Se practicó una segunda extracción antes de 15 minutos, tras finalizar la carrera y una tercera y cuarta extracciones a las 24 horas (24 h) y 72 horas (72 h) de finalización de la maratón. Se utilizaron tubos con citrato sódico 0,129 M de 4,5 ml (Vacutainer, Beckton Dickinson) para la extracción de sangre. Los tubos fueron centrifugados a 3.500 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente. Del plasma obtenido se realizaron alícuotas de 500 μ L, las cuales fueron almacenadas a -36°C hasta su análisis realizado en un período no superior a 7 días.

Se utilizó un analizador BCS XP (Siemens HealthCare Diagnostics, SL) para la medición del TP y AP (Tromborel S, Siemens HealthCare Diagnostics, SL), aPTT (Dade Actin FS Activated PTT Reagent, Siemens HealthCare Diagnostics, SL), FIB (calculado a partir de la curva de análisis del tiempo de protrombina) y DD (Innovance D-Dimer, Siemens HealthCare Diagnostics, SL). Se utilizó un analizador Olympus AU400 (Olympus Diagnostics, SA) para el análisis en las muestras de AT3 (Antithrombin III, Roche Diagnostics, SA).

Los análisis estadísticos han sido realizados en la hoja de cálculo EXCEL (Microsoft Office 2003, Vermont, EE. UU.) y STATVIEW 5.0 (Abacus Concept, Inc., Berkeley, CA, EE. UU.). Los gráficos se han realizado con SigmaPlot 10.0 (Systat Software, Inc.).

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk para verificar la distribución normal de las muestras. Se empleó estadística no paramétrica para los valores de dímero D. Los resultados se muestran como media \pm desviación estándar ($X \pm DS$), excepto para el dímero D donde los resultados se expresan como mediana (percentil 2,5-percentil 97,5).

Para la comparación de las medias se utilizó la prueba *t* de Student para muestras independientes y *t* de Student para muestras pareadas. Para el dímero D se utilizó el test U de Mann-Witney y el test de Wilcoxon, para la comparación de muestras independientes y muestras pareadas, respectivamente.

Se ha considerado una $p < 0,05$ como diferencia estadística significativa para todos los análisis.

Resultados

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla I.

Tiempo de protrombina y actividad de protrombina

Los resultados obtenidos (fig. 1), muestran un acortamiento significativo del TP en las muestras postmaratón ($12,08 \pm 0,75$; $p < 0,0001$) y 72 h ($12,04 \pm 0,69$; $p < 0,0001$) respecto a los valores basales ($12,61 \pm 0,72$). Los valores hallados en las muestras de 24 h ($12,48 \pm 0,69$; $p = 0,1265$) no muestran diferencias significativas comparados con los valores basales. Los valores de TP de las muestras postejercicio son similares a los hallados en las muestras de 72 h ($p = 0,5789$).

Consecuentemente al acortamiento de TP se produce un aumento de AP (fig. 2), en las muestras postmaratón

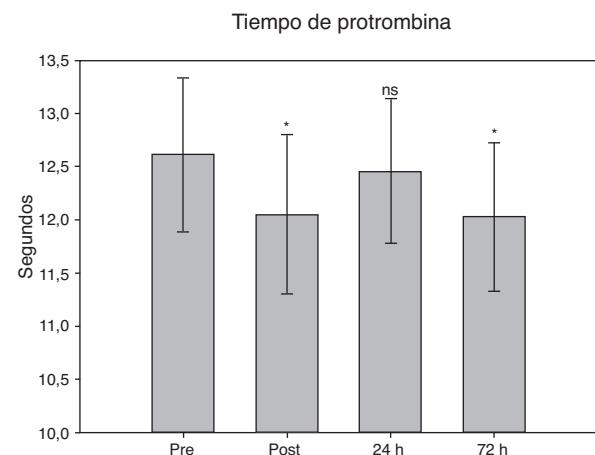


Figura 1 Tiempo de protrombina en las muestras estudiadas.
* $p < 0,0001$; ns: no significativa; respecto a muestras basales.

($102,22 \pm 9,82$; $p < 0,0001$) y 72 h ($102,73 \pm 9,06$; $p < 0,0001$) respecto a los valores basales ($95,19 \pm 8,92$). Los valores hallados en las muestras de 24 h ($96,85 \pm 8,58$; $p = 0,0901$) no muestran diferencias significativas comparados con los resultados basales. Los valores de AP de las muestras postejercicio son similares a los hallados en las muestras de 72 h ($p = 0,5724$).

Tiempo de tromboplastina parcial activada

Los valores de aPTT (fig. 3), de las muestras postmaratón son inferiores a los hallados en las muestras basales, 24 h y 72 h. Observamos un acortamiento de aPTT en las muestras postmaratón ($24,03 \pm 1,90$; $p < 0,0001$) respecto a los valores de las muestras basales ($28,66 \pm 2,18$). Los valores de las muestras de 24 h ($27,68 \pm 2,67$, $p < 0,0001$) y 72 h ($28,24 \pm 2,33$; $p = 0,0013$) siguen siendo inferiores a los hallados en las muestras basales, aunque se observa una tendencia a recuperar los valores de éstas.

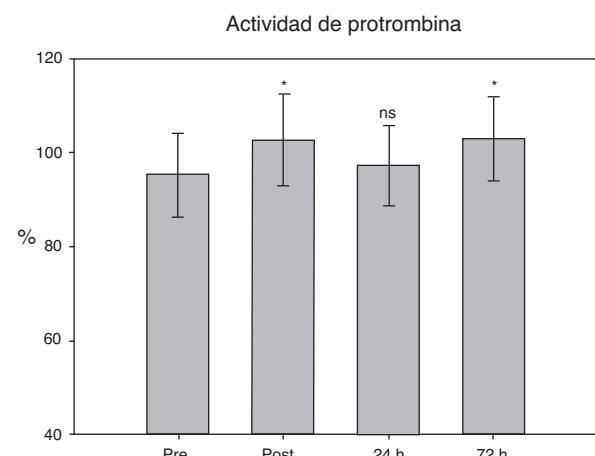


Figura 2 Actividad de protrombina en las muestras estudiadas.
* $p < 0,0001$; ns: no significativa; respecto a muestras basales.

Tabla 1 Valores de TP (segundos), AP (%), aPTT (segundos), FIB (mg/dL), AT3 (%) y DD (ng/mL) en las muestras basales, postmaratón, 24 h y 72 h

	TP	AP	aPTT	FIB	AT3	DD
	X ± DS	X ± DS	X ± DS	X ± DS	X ± DS	Mediana (P 2,5-P 97,5)
Pre	12,61 ± 0,72	95,19 ± 8,92	28,66 ± 2,18	241,81 ± 39,04	102,39 ± 9,45	172,65 (169,3-593,8)
Post	12,08 ± 0,75****	102,22 ± 9,82****	24,03 ± 1,90***	223,96 ± 35,46***	103,05 ± 11,66	1247,8 (338,5-6820,2)****
24 h	12,48 ± 0,69 ^b	96,85 ± 8,58 ^b	27,68 ± 2,67****,c	255,23 ± 41,57**,c	97,04 ± 9,28***,c	279,4 (169,3-708,2)***,c
72 h	12,04 ± 0,69****	102,73 ± 9,06****	28,24 ± 2,33**,c	256,07 ± 40,20**,c	99,59 ± 10,20*,a	239,6 (169,3-850,4)***,c

Pre: muestras basales; Post: postmaratón.

p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ****p < 0,0001 respecto a muestras basales (estadística de muestras pareadas).

^ap < 0,01, ^bp < 0,001, ^cp < 0,0001 respecto a muestras postejericio (estadística de muestras pareadas).

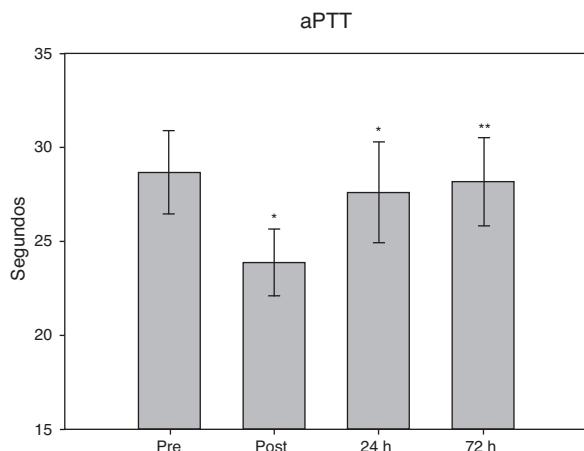


Figura 3 Tiempo de la tromboplastina parcial activada en las muestras estudiadas. *p < 0,0001; **p < 0,01; respecto a muestras basales.

Fibrinógeno

Se han obtenido diferencias significativas en los valores de FIB (fig. 4), entre muestras basales (241,81 ± 39,04) y postejericio (223,96 ± 35,46), p = 0,0007; muestras basales y 24 h (255,23 ± 41,57; p = 0,0013), y muestras basales y 72 h (256,07 ± 40,20; p = 0,0023). No se observan diferen-

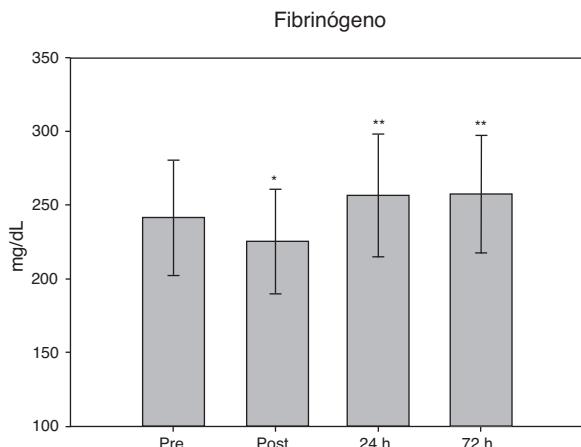


Figura 4 Niveles de fibrinógeno en las muestras estudiadas. *p < 0,001; **p < 0,01; respecto a muestras basales.

cias entre las muestras de 24 h y las de 72 h (p = 0,8197). Los valores de FIB de las muestras de 24 h y 72 h son superiores a los obtenidos en las muestras basales.

Antitrombina III

No se han obtenido diferencias significativas de los valores de AT3 (fig. 5) en las muestras postmaratón (103,05 ± 11,66) con los valores hallados en las muestras basales (102,39 ± 9,45; p = 0,3287). Se han hallado diferencias significativas de los valores basales con los valores de las muestras de 24 h (97,04 ± 9,28; p = 0,0006) y 72 h (99,59 ± 10,20; p = 0,0430). Las muestras postmaratón muestran diferencias significativas con las muestras de 24 h (p < 0,0001), y de 72 h (p = 0,0067). También se han hallado diferencias significativas entre los valores de las muestras de 24 h y 72 h (p = 0,0117).

Dímero D

Los valores de DD (fig. 6), hallados en las muestras postmaratón se encuentran muy elevados (mediana 1247,8; P2,5 = 338,5-P97,5 = 6820,2), respecto a los valores hallados en el resto de muestras estudiadas (p < 0,0001). El valor máximo de dímero D hallado en las muestras postmaratón fue de 10.335 ng/mL.

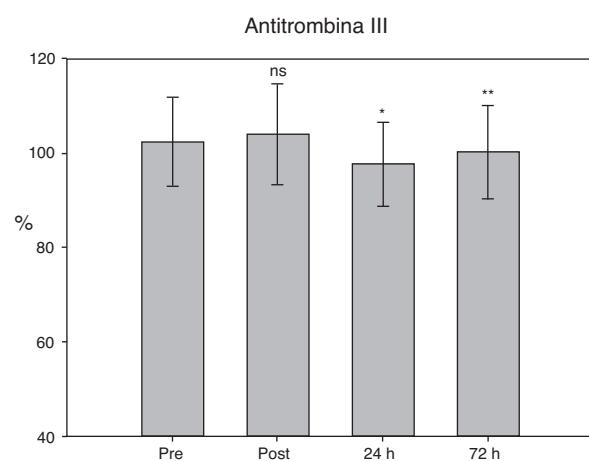


Figura 5 Actividad de la antitrombina III en las muestras estudiadas. *p < 0,0001; ** p < 0,01; ns: no significativa; respecto a muestras basales.

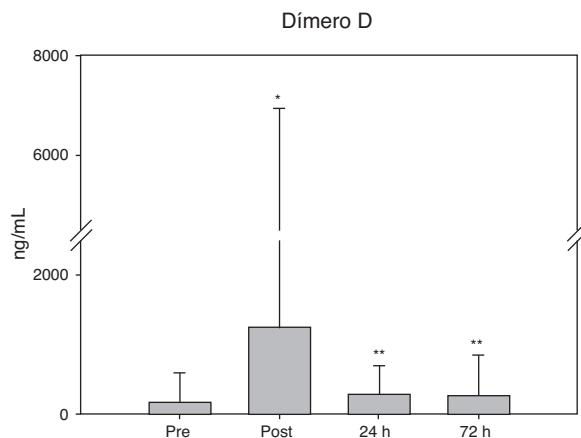


Figura 6 Niveles de dímero D en las muestras estudiadas.* $p < 0,0001$; ** $p < 0,001$; respecto a muestras basales.

Las muestras basales presentan los valores medios de DD más bajos (mediana 172,7; P2,5 = 169,3-P97,5 = 593,8), mostrando diferencias significativas con los valores hallados en las muestras de 24h (mediana 279,4; P2,5 = 169,3-P97,5 = 708,2; $p=0,0002$) y 72h (mediana 239,6; P2,5 = 169,3-P97,5 = 850,4; $p=0,0008$). Los valores de las muestras de 24h no muestran diferencias significativas ($p=0,5577$) con los de las muestras de 72h.

Discusión

La carrera de maratón es un reto para los deportistas. No obstante y dados los resultados obtenidos, la naturaleza de este tipo de carrera (42,195 metros), el tiempo empleado y el desgaste energético que supone, solo deben realizarla aquellas personas que se sometan a un entrenamiento previo de varios meses de duración para evitar posibles eventos trombóticos.

Durante el ejercicio físico aumentan tanto el potencial coagulante como el fibrinolítico^{3,7–9,15}. El incremento de la fibrinólisis es variable según la intensidad y duración del ejercicio y la condición física⁹. Estudios realizados con corredores de maratón muestran una activación de la coagulación y una mayor activación del sistema fibrinolítico durante el ejercicio (aumento en la concentración plasmática de los productos de degradación de la fibrina^{16,17}).

Los resultados hallados en nuestro estudio demuestran una activación de la coagulación (acortamiento de TP y aPTT y aumento de AP) tras la finalización de la carrera de maratón. Estos resultados son similares a los hallados por otros autores, en estudios con deportistas de resistencia o maratón^{17–22}. Recientemente Ribeiro et al, en su estudio con adolescentes, con un ejercicio de menor duración que el maratón ($21,5 \pm 4,9$ minutos) hallaron un acortamiento de la aPTT sin modificación de TP y AP; a las 24h tanto la aPTT como el TP eran similares a los valores basales²³. Posiblemente la gran duración del ejercicio pudiera ser la responsable de la activación simultánea de la aPTT, TP y AP. En las muestras de 24h se observa una tendencia a recuperar los valores basales de aPTT, TP y AP.

Sin embargo, los resultados hallados en las muestras de 72h muestran una activación principalmente de la vía

extrínseca (TP y AP), con valores de aPTT ligeramente acortados respecto a los basales. Es posible que dentro del proceso de remodelación tras haber realizado la carrera de maratón, hubiese una ligera alteración endotelial que pudiera producir una activación de la coagulación. Son necesarios más estudios en las muestras de 72h para corroborar y ampliar los resultados obtenidos.

En las muestras postejercicio hemos hallado niveles de AT3 superiores a los de las muestras basales, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de muestras.

Una vez finalizado el ejercicio y dado que la unión trombina-AT3 es una unión irreversible, esta situación produce una disminución de los niveles de AT3 circulantes, tal y como hemos observado en las muestras de 24h y que aún persiste en las muestras de 72 horas.

La posible influencia del ejercicio físico en los niveles plasmáticos de FIB es controvertida. Algunos estudios transversales sugieren que la realización de ejercicio físico de forma regular disminuye estos niveles²⁴. El rango obtenido en nuestro estudio oscila entre 163,7 y 319,9 mg/dL, rango inferior al habitualmente descrito como rango de referencia en los laboratorios clínicos.

Smith et al hallaron una disminución de los valores de FIB tras una carrera de maratón¹⁷, situación similar a la observada en nuestro estudio. Estos resultados pudieran ser debidos al consumo de FIB durante la fase de ejercicio. Por el contrario los valores de FIB hallados en las muestras de 24h y 72h son superiores a los hallados en las muestras basales, quizás como respuesta al consumo realizado durante la fase de ejercicio.

Hay que tener en cuenta la gran duración del maratón, durante el cual la coagulación y fibrinólisis han estado activadas un tiempo suficientemente largo como para producir un consumo de componentes de la coagulación como fibrinógeno y AT3.

La elevación de la concentración de DD en las muestras postejercicio ha sido descrita por varios autores^{5,17,25–27} y son reflejo de la activación de la fibrinólisis como mecanismo de compensación de la activación de la coagulación. En nuestro estudio hemos hallado valores de DD muy elevados en las muestras postejercicio, mientras que en las muestras de 24 horas se observa un descenso drástico, pero con valores medios superiores a los hallados de las muestras basales. Las muestras de 72 horas presentan valores medios inferiores a los hallados en las muestras de 24 horas, pero aún superiores a los obtenidos en las muestras basales.

En resumen, los resultados hallados demuestran un aumento de la actividad coagulativa –activación de las vías extrínseca (TP y AP) e intrínseca (aPTT)– y de la actividad fibrinolítica (DD) en las muestras postejercicio, mientras que en las muestras de 72h se produce un incremento de la actividad coagulativa –acortamiento de TP y aumento de AP–, con valores de aPTT ligeramente inferiores a los de las muestras basales.

Las muestras de 24h presentan niveles de AT3 inferiores a los de las muestras basales, como consecuencia del consumo de AT3 durante la fase de ejercicio. Las muestras de 72h, presentan niveles de AT3 superiores a los hallados en las muestras de 24 horas, aunque dichos niveles aún son inferiores a los hallados en las muestras basales.

Las concentraciones plasmáticas de FIB hallados en las muestras postmaratón son inferiores a los hallados en las muestras basales, como consecuencia de su consumo durante la fase de ejercicio. Las muestras de 24h y 72 h presentaron concentraciones de fibrinógeno superiores a las basales.

La concentración de dímero D en las muestras postmaratón se eleva drásticamente, como consecuencia de la activación de la fibrinólisis. La concentración de DD en las muestras de 24 horas muestra un descenso importante, aunque los valores medios hallados son aún superiores a los hallados en las muestras basales. Las muestras de 72 horas presentan valores medios inferiores a los hallados en las muestras de 24 horas, y aunque superiores a la concentración de DD en las muestras basales, muestran un comportamiento de vuelta a valores basales.

Estos datos indican que en sujetos que han seguido una preparación física, se produce un equilibrio general de los mecanismos hemostáticos (activación de la coagulación y activación de la fibrinólisis) tras el ejercicio físico de larga duración.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Vicente V, Roldán V, Pérez-Andreu V, Lozano ML. Aproximación clínica a la patología del sistema hemostático. *Medicine*. 2008;10:1457–64.
2. Colman RW, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, Merder VJ. Overview of Hemostasis. En: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, editores. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 5.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1–51.
3. Lee KW, Lip GY. Effects of lifestyle on hemostasis, fibrinolysis, and platelet reactivity: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2003;163:2368–92.
4. Hui S-KR, Mast A. D-Dimer. *Clinical Laboratory News*. 2009. p. 10–12.
5. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113:2878–87.
6. Van den Burg PJ, Hospers JE, Van Vliet M, Mosterd WL, Huisveld IA. Unbalanced haemostatic changes following strenuous physical exercise. A study in young sedentary males. *Eur Heart J*. 1995;16:1995–2001.
7. Wallen NH, Goodall AH, Li N, Hjemdahl P. Activation of haemostasis by exercise, mental stress and adrenaline: effects on platelet sensitivity to thrombin and thrombin generation. *Clin Sci (Lond)*. 1999;97:27–35.
8. Traber DL. Blood coagulation, fibrinolysis and exercise. *Clin Sci (Lond)*. 1999;97:117–8.
9. El-Sayed MS. Effects of exercise on blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation. *Sports Med*. 1996;22:282–98.
10. El-Sayed MS, Sale C, Jones PG, Chester M. Blood hemostasis in exercise and training. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:918–25.
11. Cadroy Y, Pillard F, Sakariassen KS, Thalmas C, Boneu B, Riviere D. Strenuous but not moderate exercise increases the thrombotic tendency in healthy sedentary male volunteers. *J Appl Physiol*. 2002;93:829–33.
12. Van Stralen KJ, Le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Regular sports activities decrease the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2186–92.
13. Wang JS. Exercise prescription and thrombogenesis. *J Biomed Sci*. 2006;13:753–61.
14. Sugawara J, Hayashi K, Kurachi S, Tanaka T, Yokoi T, Kurachi K. Age-related effects of regular physical activity on hemostatic factors in men. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26:203–10.
15. Van den Burg PJ, Hospers JE, Van Vliet M, Mosterd WL, Bouma BN, Huisveld IA. Changes in haemostatic factors and activation products after exercise in healthy subjects with different ages. *Thromb Haemost*. 1995;74:1457–64.
16. Gunga HC, Kirsch K, Beneke R, Boning D, Hopfenmuller W, Leithäuser R, et al. Markers of coagulation, fibrinolysis and angiogenesis after strenuous short-term exercise (Wingate-test) in male subjects of varying fitness levels. *Int J Sports Med*. 2002;23:495–9.
17. Smith JE, Garbutt G, Lopes P, Pedoe DT. Effects of prolonged strenuous exercise (marathon running) on biochemical and haematological markers used in the investigation of patients in the emergency department. *Br J Sports Med*. 2004;38:292–4.
18. Suzuki T, Yamauchi K, Yamada Y, Furumichi T, Furui H, Tsuzuki J, et al. Blood coagulability and fibrinolytic activity before and after physical training during the recovery phase of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 1992;15:358–64.
19. Lekakis J, Triantafyllidi H, Galea V, Koutroumbi M, Theodoridis T, Komporozos C, et al. The immediate effect of aerobic exercise on haemostatic parameters in patients with recently diagnosed mild to moderate essential hypertension. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;25:179–84.
20. Cerneca E, Simeone R, Bruno G, Gombacci A. Coagulation parameters in senior athletes practicing endurance sporting activity. *J Sports Med Phys Fitness*. 2005;45:576–9.
21. Ribeiro J, Almeida-Dias A, Ascensao A, Magalhaes J, Oliveira AR, Carlson J, et al. Hemostatic response to acute physical exercise in healthy adolescents. *J Sci Med Sport*. 2007;10:164–9.
22. Watts EJ. Haemostatic changes in long-distance runners and their relevance to the prevention of ischaemic heart disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1991;2:221–5.
23. Ribeiro J, Almeida-Dias A, Oliveira AR, Mota J, Appell HJ, Duarte JA. Exhaustive exercise with high eccentric components induces prothrombotic and hypofibrinolytic responses in boys. *Int J Sports Med*. 2007;28:193–6.
24. El-Sayed MS. Fibrinogen levels and exercise. Is there a relationship? *Sports Med*. 1996;21:402–8.
25. Hegde SS, Goldfarb AH, Hegde S. Clotting and fibrinolytic activity change during the 1 h after a submaximal run. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:887–92.
26. De Buyzere M, Philippe J, Duprez D, Baele G, Clement DL. Coagulation system activation and increase of D-dimer levels in peripheral arterial occlusive disease. *Am J Hematol*. 1993;43:91–4.
27. Hilberg T, Glaser D, Reckhart C, Prasa D, Sturzebecher J, Gabriel HH. Blood coagulation and fibrinolysis after long-duration treadmill exercise controlled by individual anaerobic threshold. *Eur J Appl Physiol*. 2003;90:639–42.