TRABAJOS ORIGINALES

Importancia del estudio de la hemostasia y coagulación en las enfermadades tromboembólicas

Claudio Cañizares Proaño
Servicio de Hematología y Banco de Sangre Hospital Carlos Andrade Marín IESS
Recibido 3 de marzo 2005, aceptado 17 marzo 2005.

RESUMEN. La prevalencia de la enfermedad tromboembólica es alta en nuestro medio. Existen factores de riesgo como la edad, obesidad, hipertensión, diabetes, sedentarismo, anticonceptivos, sepsis, cáncer, tabaquismo, dietas ricas en grasas, venas varicosas. La causa desencadenante es la arteroesclerosis, flebitis que producen la formación de trombos in situ asociados a la hipercoagulabilidad, inflamación y desórdenes del metabolismo de los lípidos, así como también la migración de émbolos .
Las manifestaciones clínicas dependen del órgano afectado pero el tratamiento es el mismo, que consiste en la terapia anticoagulante.
Nuestros resultados demuestran la importancia de estudiar los parámetros de hipercoagulabilidad. Encontramos que el 83% de los casos son por hipercoagulabilidad, sóla o asociada a otras causas como por inflamación en el 45.5% y por hiperlipidemia en el 45.7%.

PALABRAS CLAVES: Arterioesclerosis, Hipercoagulabilidad.

ABSTRACT. The frequency of the thromboembolic disease is high in our population. Several risk factors have been identified as favoring the development of thrombosis, such as: age, obesity, hypertension, diabetes, immobilization, estrogen therapy, sepsis, cancer, smoking, lipid diets, varicose veins.
The ultimate cause of these events is arteriosclerosis in the arteries, phlebitis in the veins, that produce the formation or migration of clots in the circulation due to hypercoagulation , inflammation and lipid metabolic disorders.
Even though the clinical features depend on the affected organ the treatment is the same, consisting in anticoagulant therapy. Our results place emphasis in the importance on studding the parameters of hypercoagulation. We found Hypercoagulation in 83% of the cases, along or combine with inflammation in 45.5% or lipid metabolic disorders in 45.7%. Further data is stated in the paper.

KEYWORDS. Artherioesclerosis, Hypercoagulation.

INTRODUCCIÓN

La enfermedades tromboembólicas son una patología común en la práctica médica, en nuestro país están como la segunda causa de morbilidad. Los episodios afectan diferentes órganos y sistemas, como infarto cerebral, infarto de miocardio, infartos mesentéricos, trombosis arteriales periféricas, trombosis venosas profundas y superficiales, tromboembolias pulmonares, trombosis retinianas arteriales y venosas y otros.

La sintomatología de estos problemas depende del órgano afectado pero la etiología es la misma y se debe a la formación de trombos en el sitio afectado o a la migración del trombo a distancia por el desprendimiento del mismo, que se conoce como émbolo. El trombo se forma por el despulimiento de la pared vascular ya sea por acción metabólica y de flujo circulatorio o por inflamación por proceso infeccioso (1,2)

Las causas predisponentes (3,4,5) son:
Hipertensión arterial

Diabetes
Obesidad
Sedentarismo
Tabaquismo
Dietas grasas
Cáncer
Várises e insuficiencia venosa circulatoria especialmente en miembros inferiores
Constitucionales: edad, raza, embarazo, menopausia, anticonceptivos.
Familiar: predisposición a enfermedad trombótica por homocistinuria, hiperviscosidad sanguínea.

Las causas desencadenantes (6,7) son: Arterioesclerosis, para los casos arteriales
Tromboflebitis, Infección local, para los casos venosos
Defectos prohemostáticos e hipercoagulabilidad

La arterioesclerosis es un proceso patológico que consiste en la formación de placas fibróticas en las paredes arteriales.

Formación de la Placa de Ateroma

Este proceso es lento y consiste en que en los lugares de tensión circulatoria permanente de rozamiento (shear stress), especialmente en sitios de división de flujo y con alta concentración molecular de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y fibrinógeno, se forman ovillos membranosos entre las células endoteliales que recubren las arterias y la membrana basal del endotelio, asociadas a partículas de lipoproteínas, que se conocen con el nombre de "material semejante a los liposomas". Estas formaciones presiden la adherencia de los leucocitos mononucleares, tal parece que este material actúa como activador de los receptores de membrana de los leucocitos que son glicoproteínas (8).

Los leucocitos mononucleares penetran , probablemente por las fenestraciones endoteliales o por las uniones endoteliales laxas, y se localizan en el espacio subendotelial, donde los monocitos son activados por las Metaloproteínas (familia de enzimas especializadas dependientes del Zinc) y las moléculas de adhesividad del endotelio como la Vascular Adhesive Molecule (VCAM-1), la Monocyte Colony Stimulating Factor (M-CS), se convierten en macrófagos o células rapaces (scavangers).

Estas células pueden unir e interiorizar las lipoproteínas oxidadas y toman forma de células espumosas . Las LDL oxidadas siguen dos caminos o compartimentos en estas células; uno es regulado por la Acilcoenzima A, Colesterol Aciltransferasa (ACAT) que interioriza estas moléculas en la célula y la otra está regulada por la Adenosintrifosfato Binding Cassette Protein (ABC-1) que por el contrario libera estas LDL oxidasas y las transporta fuera de la célula, propiciando su aclaración al combinarse con las HDL. Este es un mecanismo favorable. Las células espumosas pueden llevar a la estimulación genética que produce citoquinas inflamatorias, como la Interleukine-1 (IL1), Tumor Necrosis Factor (TNF) , Transforming Growth Factor ? (TGF?) y moléculas reguladoras del crecimiento celular como Platelet Derived Growth Factor (PDGF), Insulin like Growing Factor (ILGF), Heparin Binding Endotelial Growing Factor (HBEGF) y otros que estimulan el crecimiento de las células musculares (9,10,11).

Las células subyacentes del músculo liso se estimulan con los factores de crecimiento proliferando y migrando de la capa media a la íntima. Además el TGF? puede estimular la formación de tejido conectivo en la íntima, como proteoglican, colágeno, proteínas fibrosas elásticas, dando finalmente una respuesta proliferativa fibrosa del músculo liso, característica que se observa a largo plazo.

Formación del coágulo oclusivo:

El origen de este cuadro es la ruptura de la placa de ateroma y puede darse en cualquier territorio orgánico. Cuando se produce la ruptura se pone en exposición el colágeno, especialmente de Tipo I y III que induce la agregación plaquetaria , con la formación de grumos plaquetarios, actuando los agonistas de la agregación plaquetaria como el ADP, el Tromboxano A2, que también es vasoconstrictor. Se activan las glicoproteínas receptoras de adhesividad de la membrana plaquetaria especialmente la GPIIb/IIIa, que se une al fibrinógeno, la GPIb que se une fundamentalmente al Factor von Willebrand del subendotelio. Así se forman los grumos plaquetarios adheridos a la placa y se desencadena la activación de los factores de contacto de la coagulación (XII, XI) y se desencadena la cascada de la coagulación a través de la y moléculas reguladoras del crecimiento celular la Vía Intrínseca, en la que están involucrados los Factores Antihemofílicos (VIII, IX). También el desprendimiento de substan-

FIGURA 1

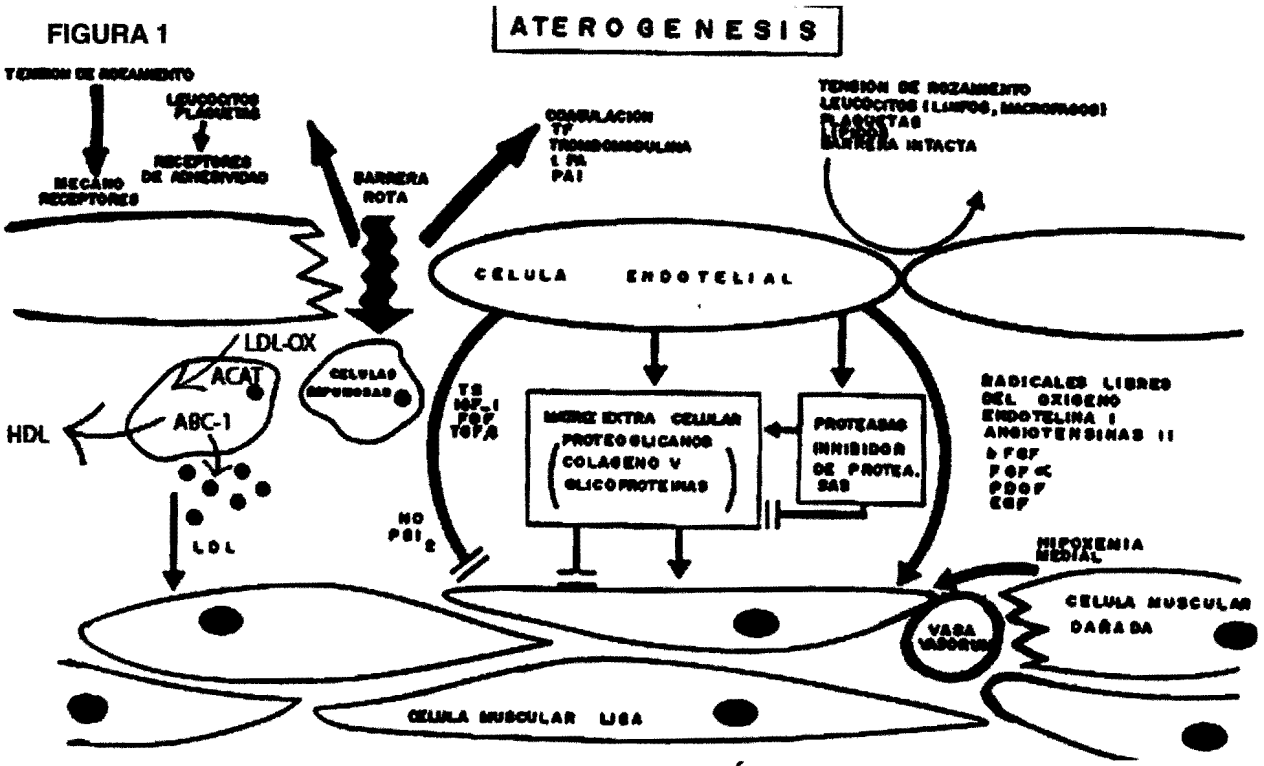


FIGURA 1.- ATEROGÉNESIS

Con la lesión endotelial se activan los monocitos, linfocitos T y plaquetas. Los monocitos se convierten en células rapaces (scavengers) que internalizan las lipoproteínas oxidadas formando las células espumosas que activan las citoquinas estimuladoras del crecimiento del músculo liso y la colágena formando tejido fibroso que constituye la placa de ateroma.

cias tromboplásticas del endotelio lesionado, Factor Tisular, y de las plaquetas substancias fosfolípidicas, Factor 3 plaquetario que estimulan concomitantemente también la Vía Extrínseca de la coagulación en que actúan fundamentalmente los factores protrombínicos (X, VII, II), así se desencadena a través de la Vía Común de la coagulación, donde actúa el Factor X, la formación de la fibrina y la consolidación del coágulo trombótico (12,13)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudia 35 pacientes con cuadros de tromboembolia:

- 20 con tromboembolia pulmonar
- 5 con trombosis venosa profunda en miembros inferiores
- 2 trombosis mesentérica
- 2 trombosis de fístula arteriovenosa, en diálisis
- 2 infarto de miocardio
- 4 infarto isquémico cerebral

A los pacientes que vienen sin tratamiento anticoagulante se les estudia de inmediato la hipercoagulablidad y a los que ya han recibido tratamiento anticoagulante se espera que terminen dicho tratamiento preventivo para suspender el anticoagulante o aspirina por 15 días como mínimo para hacerles el estudio de hipercoagulabilidad.

El estudio de hipercoagulabilidad consiste de los siguientes parámetros:

Pruebas para estudiar la tendencia procoagulante fisiológicos

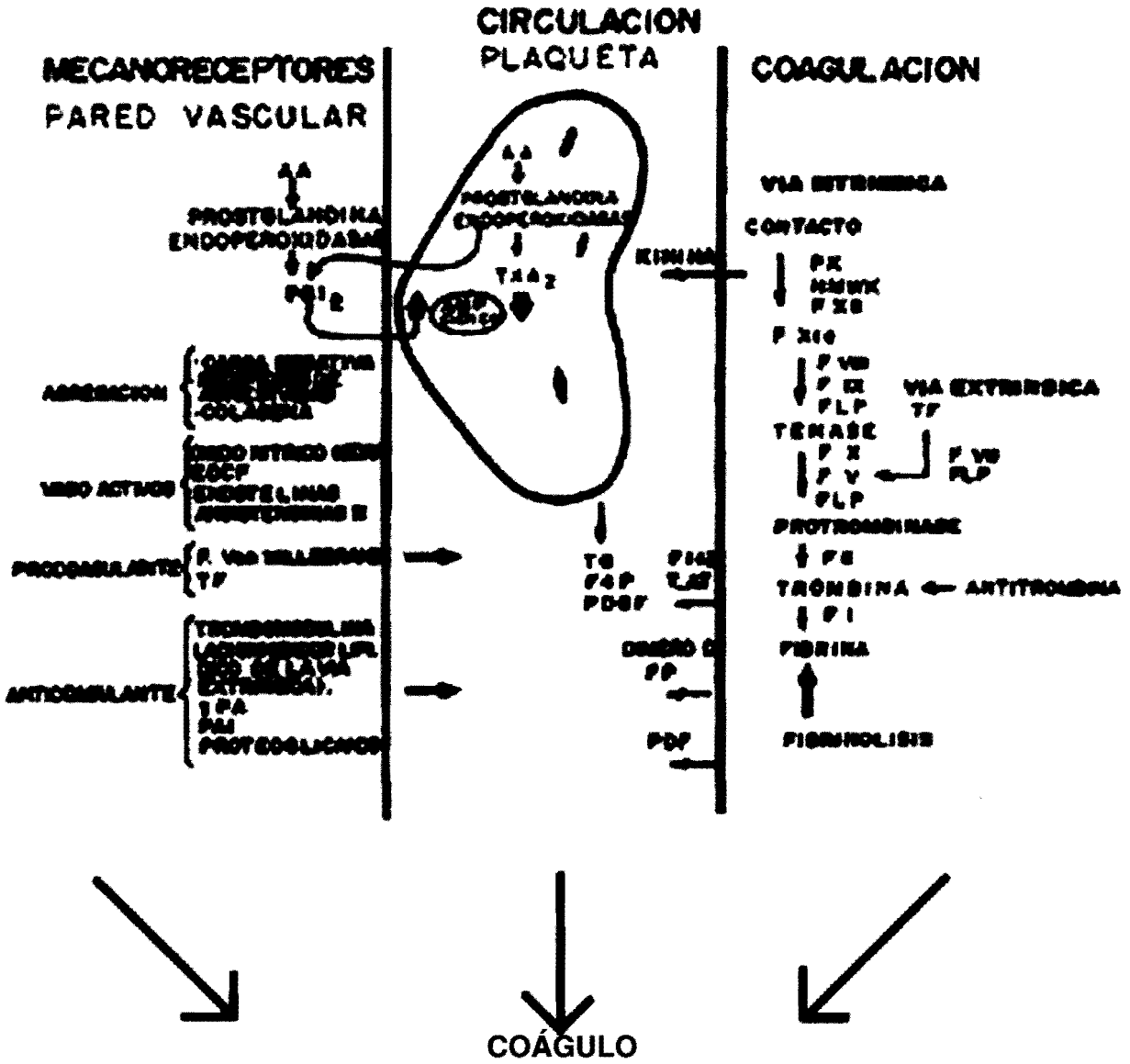
- Generación de trombina
- Tiempo de protrombina
- Tiempo de tromboplastina parcial
- Tolerancia a la heparina in vitro

Para estudiar deficiencia de anticoagulantes fisiológicos:

- Factor V Leiden
- Proteína C
- Antitrombina III
- Anticuerpos antifosfolipídicos
- Anticoagulante lúpico

Para estudiar la hiperfunción plaquetaria:

FIGURA 2 **TROMBOGENESIS - HEMOSTASIA**



COÁGULO

El endotelio normal tiene una acción antiagregante plaquetaria a través del óxido nítrico y la prostaciclina que secreta. En caso de lesión vascular el endotelio cambia a carga + y con el desprendimiento de fibras de colágena activa las plaquetas. Por otro lado las plaquetas también tienen relación con el proceso de la coagulación, se activan con la formación de trombina y otros agonistas como ADP y al adherirse al Factor von Willebrand y a la fibrina forman grumos quedando englobados en la red de fibrina, que es el coágulo.

Recuento de plaquetas.
Agregación plaquetaria
Adhesividad plaquetaria

Para estudiar la fibrinolisis:
Euglobulinas,
Dosificación de plasminógeno
Alfa 2 antitripsina

Para estudiar inflamación:
Proteína C Reactiva

Fibrinógeno

Para estudiar alteración metabólica:
Perfil lipídico

RESULTADOS

Se estudiaron 35 pacientes y los resultados se presentan en las tablas 1, 2, 3.

Se considera hipercoagulabilidad global, es cuando la curva de generación de trombina está

1. Estudio de hipercoagulabilidad		
Hipercoagulabilidad global por exceso de procoagulantes		10 (29%)
Antifosfolipídico	5 (14.6%)	
Factor II	3 (8.6)	
Factor VIII	2 (5.8)	
Hipercoagulabilidad global por deficiencia de anticoagulantes fisiológicos		6 (17)
Proteína C	2 (5.8)	
Factor V Leiden	1 (2.7)	
Hipercoagulabilidad final por deficiencia de fibrinolisis		8 (23)
Plasminógeno	4 (11.4%)	
αantitripsina	2 (5.8)	
no identificada	2 (5.8)	
Hipercoagulabilidad inicial asociada a hiperfunción plaquetaria		5 (14)
Trombocitemia	3 (8.6%)	
Hipera gregación 2 (5.8)		
No Hipercoagulabilidad		6 (17)

Tabla 1. La hipercoagulabilidad global es la más frecuente

2. Alteración asociada a inflamación crónica	
Proteína C reactiva	5 (14%)
Fibrinógeno aumentado	11 (31.5)

Tabla 2. La alteración inflamatoria con incremento de fibrinógeno es más frecuente

3. Alteración asociada metabólica	
Hiperlipidemias	16 (45.7%)

Tabla 3. Las hiperlipidemias son frecuentes en los casos de enfermedad tromboembólica

acortada de principio a fin en todos sus parámetros, por aumento de los procoagulantes. Se puede asociar al acortamiento de las pruebas de Tiempo de protrombina, Tiempo de tromboplastina parcial y sobre todo al de la tolerancia a la heparina *in vitro*

Hay hipercoagulabilidad global cuando la prueba de generación de trombina está también acortada en todos sus parámetros por disminución de los anticoagulantes fisiológicos o la prueba de Factor V de Leiden está positiva o de anticuerpos antifosfolipídicos y el anticoagulante lúpico son positivas o la Proteína C y S están disminuídas.

Hay hipercoagulabilidad final, cuando la prueba de generación de trombina esta acortada en los parámetros finales, por deficiencia de fibrinolisis cuando la prueba de Euglobulinas está alargada o la prueba de plasminógeno o la antitripsina están disminuidas.

La hipercoagulabilidad inicial es cuando la curva de generación de trombina esta acortada en sus parámetros iniciales, Generalmente se asocia a hiperfunción plaquetaria, cuando el recuento plaquetario está aumentado, o cuando la adhesividad y sobre todo la agregación plaquetaria está incrementada o con grumos gruesos.

Se considera inflamación crónica con riesgo ateroesclerótico cuando la Proteína C Reactiva es positiva o el Fibrinógeno está aumentado.

Finalmente hay riesgo ateroesclerótico cuando el metabolismo lipídico esta alterado y las pruebas de colesterol, triglicéridos y LDL están incrementadas.

DISCUSIÓN

La enfermedad tromboembólica que causa alteraciones isquémicas en varios órganos, especialmente corazón (infarto de miocardio, enfermedad coronaria), cerebro (evento vascular cerebral), pulmones (tromboembolia pulmonar), ojos (trombosis venosa o arterial de retina), miembros periféricos especialmente piernas (trombosis venosa profunda, trombosis arteriales periféricas), abdomen (trombosis mesentéricas). Es una enfermedad causada por la formación de un trombo *in situ* o un trombo migrante (émbolo). Las manifestaciones dependen del sitio u órgano afectado pero la etiología es la misma, que es una oclusión vascular de una arteria o vena. Este concepto etiológico es fundamental ya que el tratamiento es el mismo, independientemente del sitio afectado (14).

Considerando la etiología única de la oclusión vascular el tratamiento es también el mismo. Consiste en dar tratamiento anticoagulante en los casos de hipercoagulabilidad y de antiagregantes plaquetarios en casos de hiperfunción plaquetaria. El tratamiento anticoagulante se inicia con heparina por 3 a 4 días mientras hace efecto el anticoagulante oral, warfarina sódica, para luego continuar esta medicación por un tiempo de 3 meses para los primeros episodios, y de 6 meses para los cuadros recidivantes. El control debe ser apropiado ya que la deficiencia en la dosis propiciará que la trombosis progrese y nuevos episodios se presenten; o el exceso en la dosis propiciará hemorragias, que a veces pueden poner en peligro la vida del paciente. Eso quiere decir que el control debe ser estricto y apropiado. Se lo realiza con la prueba de Tiempo de Protrombina cuyo porcentaje debe estar entre 25 y 30% y el INR (International Normalized Ratio) debe estar entre 2 a 3. Nosotros complementamos este control también con la prueba de Tolerancia a la Heparina *in vitro*, ya que da mayor seguridad en el control del efecto del medicamento sobre la coagulación global. El Tiempo de Protrombina solamente mide el efecto sobre el complejo protrombínico, que es afectado por la warfarina y la Tolerancia a la Heparina *in vitro* mide el efecto sobre la coagulación global, inclusive el efecto de las plaquetas, que puede afectarse con el medicamento. Estas pruebas inicialmente se las realiza cada 8 días hasta que el índice se estabilice y después se podrá controlar cada mes. El tratamiento con antiagregantes plaquetarios es muy seguro, se puede controlar con la prueba de agregación plaquetaria. El exceso de antiagregantes puede dar equímosis pero generalmente no da hemorragias, aunque puede eventualmente potencializar sangrados digestivos en pacientes con gastritis crónicas o antecedentes de úlceras gastroduodenales (15)

El estudio de las enfermedades tromboembólicas significa que debemos evaluar los factores predisponentes: Obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedades malignas, tabaquismo, sedentarismo, anticonceptivos, hábitos alimenticios con exceso de grasas, predisposición familiar y otros que ya señalamos. Lo más importante, estudiar la hipercoagulabilidad en todos sus parámetros, así como también la presencia de enfermedades inflamatorias crónicas y la hiperlipidemia (16)

Por todo lo antes señalado es fundamental que antes de iniciar un tratamiento con anticoagulantes se debe procurar estudiar la hipercoagulabilidad, para dar el tratamiento adecuado ya sea anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios. No se debe usar ambos por que se potencializa el riesgo hemorrágico. En los casos que se inició la anticoagulación sin el estudio de hipercoagulación hay que esperar que termine el anticoagulante para estudiar la hipercoagulabilidad.

En nuestro estudio hemos encontrado que la principal causa es la hipercoagulabilidad global (83%), no hubo hipercoagulabilidad en pocos casos 17%).

En la hipercoagulabilidad la más frecuente fue por exceso de procoagulantes (29%), de ellos el más frecuente es el síndrome antifosfolipídico (14.6%) que causa en gente joven trombosis venosas profundas, después exceso de factores de coagulación como el Factor II (8.6%) y VIII (5.8%).

Sigue en frecuencia la hipercoagulabilidad

global por deficiencia de anticoagulantes fisiológicos (17%), que cuando son en personas jóvenes de corta edad se las llama trombofilias generalmente congénitas (17), de la cual la más frecuente es la deficiencia de Antitrombina III (8.6%), sigue la baja de Proteína C (5.7%) y en poca frecuencia la presencia de Factor V Leiden (2.7%), que también afecta el funcionamiento del anticoagulante Proteína C.

La hipercoagulabilidad por deficiencia de la fibrinolisis (23%) se presenta con mayor frecuencia por deficiencia de plasminógeno (11.4), menos por baja en la ?2 antitripsina (5.8%) y no identificables (5.8%)

La hipercoagulabilidad por aumento en la actividad plaquetaria (14%) es más por incremento en el recuento plaquetario o trombocitosis y trombofilias (8.6%) y menos por hiperagregación plaquetaria (5.8%).

En unos pocos casos no se pudo detectar hipercoagulabilidad (17%).

En algunos casos se encontró el parámetro inflamatorio presente especialmente manifestado por un aumento en el fibrinógeno (31.5%), menos por la presencia de la Proteína C Reactiva (14%).

Finalmente en un buen número de casos se pudo comprobar la presencia de una alteración de los lípidos con incremento en las LDL (45%).

Lo importante de este estudio es haber comprobado que la hipercoagulabilidad es muy frecuente como causa de enfermedad tromboembólica, se asocia a hiperlipidemias y procesos inflamatorios crónicos.

Para poder establecer un tratamiento adecuado y sostenido, ya sea con anticoagulantes orales, como la warfarina, o con antiagregantes plaquetarios como la aspirina, es importante estudiar la presencia de hipercoagulabilidad y sus diferentes parámetros. No es conveniente asociar los dos medicamentos, ya que se potencializa el peligro de hemorragias.

Hay casos en que no se puede dar warfarina, como en pacientes de alto riesgo hemorrágico, como hipertensos severos y de avanzada edad o en embarazadas por el efecto fetotóxico. En estos casos es conveniente mantenerlos con heparina de bajo peso molecular subcutánea (18).

También hay que considerar que en algunos casos en que requieren aspirina, no se puede administrarla por su efecto irritante en la mucosa gástrica, en estos pacientes hay que usar otros antiagregantes como Clopidogrel o Ticlide. En casos muy especiales se está usando antiagregantes especiales, como son los bloqueadores de la Glicoproteína de adhesividad GPIIbIIIa de la membrana plaquetaria (Ximelagatran, Dabigatran) para prevenir la retrombosis en las angioplastias coronarias. Se puede utilizar el tratamiento anticoagulante preventivamente en casos en hay riesgo de formación de coágulos *in situ* como en la fibrilación auricular y las prótesis valvulares. (19-30)

Finalmente hay que mencionar en cuanto al tratamiento que hay casos de trombosis severas o tromboembolias masivas que deben tratarse con trombolíticos. Así como también trombolisis directa coronaria en casos de infarto agudo de miocardio reciente. Nosotros hemos utilizado para estos casos la Estreptoquinasa intravenosa con muy buenos resultados (31).

BIBLIOGRAFÍA

1.- MARCUS, A.J. Thrombosis and inflamationas multicellular prosses: pathophysiologic significance of transcellular metabolism. Blood 1990; **76**: 1903-1907

2.- BADIMON, I. Endotelio, trombosis y arteriosclerosis. Rev. Iberoamer. Tromb. Hemostasis. 1998; **11** (Suplemento 1): 38-41

3.- BADIMON, I.; MERINO, A.; BADIMON, J.J. Trombosis arterial y activación plaquetaria. Fisiopatología. Rev Iberoamer. Tromb. Hemostasis1992; **4**: 73-80

4.- ROSENDAAL, F.R.; HELMERHORST, F.M.; VADENBROUCKE, J.P. Oral contraceptics, hormon replacement therapy and thrombosis. Thromb. Haemost. 2001; **86**:112-123

5.- ROUVIER, J.; SCAZZIOTA, A. Factores y marcadores de riesgo trombótico. Rev. Iberoamer. Trombo. Hemostasis 1994; **7**: 192-209

6.- LAZZARI, M.A. Marcadores trombóticos. Epidemiología de factores de reisgo pertenecientes al sistema de hemostasia. CLAHT. Simposium Internacional. Río de Janeiro, 16-17 de julio 1998: 47-50

7.- FENSTEIN, D.; GREEN, D.; FEDERICI, A.B.; GOODNIGHT, Jr. S.H. Diagnosis and management of patients with spontaneously adquired inhibitors of coagulation. Hematology 1999. American Society of Hematology. Educational Program Book. New Oeleans, 3-7 December 1999, 192-205

8.- DAVIS, M.; HAGEN, P.O. The vascular endothelium. A new horizon. Ann. Surger. 1993; **218**: 593-609

9.- LOWE, G.D.; FORBES, C.D. Blood rheology and thrombosis. Clinics in Haematology. Thrombosis. Prentice CRM. W.B. Saunder, London 1981; **10**: 343-367

10.- KROLL, M.H.; HELLMUMS, J.D.; MCINTIRE, L.V.; SCHAFER, A. MONK, E.J. Platelets and shear stress. Blood 1996; **88**: 1525-1541

11.- ULUTIN, T.; UCYSIK, N.; HAYTAM, C.; KMOKAK, K.; SULTUYBEK, G.; ULKII, B. As a fibrinolytic system indicator. Plasma tPA/PAI-1 complex in patients with coronary artery disease. XIII th. Meeting of the International Society of Hematology (European & Africa Division) Abstracs

Book. Instanbul Türkiye. 3-8 September 1995, 997
12.- CAÑIZARES, C. La hemostasia. Las Plaquetas FUNDACYT. Quito, 1997, 11-17
13.- SCHAFER, A.I. Focussing of the clot. Normal and pathologic mechanisms. Ann. Rev. Med. 1987; **38**: 211-220
14.- FUSTER, V. Progression-regression of atherosclerosis molecular cellular and clinical bases. Circulation 1992; **86** (suppl. 111): 123
15.- BAUER, K.A.; GOODNIGHT, M.D.; RIDKER, P.M. Hypercoaguble. Translocation of risk factor to clinical practice. Hematology 1998 American Society of Hematology. Education Program Book. Miami, 4-8 December, 255-273
16.- GRANT, P.J. The genetics of atherothrombosis disorders: a clinician´s view. J. Thromb. Haemost. State of the Art 2003. XIX Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. 2003; **1**: 1381-1390
17.- BAUER, K.A. Update in thrombofilia. Hematology 1999; American Society of Hematology Education Program Book. New Orleans, 3-7 December 1999, 231-235
18.- YACOVALCA, T.; ALTER, M. Antiacoagulant for venous thromboembolism., what are the current options?. Postgrad. Med. 2000; **108**: 43-46, 51-54
19.- JUFFE, A.; CUENCA, J.; PASALODOS, J.A. Cirugía de revascularización miocárdica y/o trombolisis. Rev. Iberoamer. Tromb. Hemostasis. 1994; **7**: 174-175
20.- WEITZ, J.I.; MIDDELDORP, S.; GEERTS, W.; HEIT, J.A. Thrombophilia and New anticoagulant drugs. Hematology 2004. American Society of Hematology. Education Program Book. San Diego, California 4-7 December 2004, 434-438
21.- MAHAFFEY, K.; FERGUSON, J. American College of Cardiology 2004 Scientific Sessions 2004
22.- OLSSON, S.B. Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. Lancet. 2003; **362**: 1691-1698
23.- HALPERIN, J.L. for the Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF V Investigators. Stroke Prevention Using the Oral Thrombin Inhibitor Ximelagatran in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation V - SPORTIF V. Program and abstracts from the American Heart Association Scientific Sessions 2003; November 9-12, 2003; Plenary Session VII: Late Breaking Clinical Trials.
24.- WALLENTIN, L.; WILCOX, R.G.; WEAVER, W.D.; EMANUELSSON, H.; GOODVIN, A.; NYSTROM, P. y col; ESTEEM Investigators. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. Lancet. 2003; **362**: 789-797
25.- BROUWER, M.A.; VAN DEN BERGH, P.J.; AENGEVAEREN, W.R.; VEEN, G.; LUIJTEN, H.E.; HERTZBERGER, D.P. y col. Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the prevention of reocclusion in coronary thrombolysis (APRICOT)-2 trial. Circulation 2002; **106**: 659-665.
26.- VAN ES, R.F.; JONKER, J.J.; VERHEUGT, F.W.; DECKERS, J.W.; Grobbee DE; **360**: 109-113.
27.- THE Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. N Engl J Med 2001; **345**: 494-502
28.- COTTER, G.; SHEMESH, E.; ZEHAVI, M.; DINUR, I.; RUDNICK, A.; MILO, O. y col. Lack of aspirin effect: Aspirin resistance or resistance to taking Aspirin?. Am Heart J 2004; **147**: 293-300.
29.- YORK, M.; AGARWAL, A.; EZEKOWITZ, M. Physicians' attitudes and the use of oral anticoagulants: surveying the present and envisioning future. J Thromb Thrombolysis,2003; **16**: 33-37
30.- MEZZANO, D.; LEIGTHON, F. Haemostatic Cardiovascular Risk Factors: Differential Effects of Red Wine and Diet on Healthy Young Population. Liga del Mediterráneo. Eslovenia, 2204
31.- LANGE, R.A.; HILLIS, L.D. Concurrent antiplatelet and fibrinolytic therapy. New Eng J Med 2005; **352**: 1248-1250.