

Efecto del electrocardiograma de esfuerzo sobre la función plaquetaria, concentración del factor von Willebrand y del fibrinógeno en pacientes hipertensos e individuos sanos.

Enrique Torres-Guerra¹, María Díez-Ewald¹, Gilberto Vizcaíno¹, Melvis Arteaga-Vizcaíno¹ y Tulio Sulbarán².

¹Instituto de Investigaciones Clínicas, Apartado 1151 y ²Centro de Enfermedades Cardiovasculares. Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: Trombosis, fibrinógeno, plaquetas, ejercicio, electrocardiograma de esfuerzo.

Resumen. El objetivo del presente estudio fue conocer el efecto del electrocardiograma de esfuerzo (ECGE) sobre factores de riesgo trombótico en pacientes hipertensos y personas normales. Se estudiaron 20 pacientes, 10 del sexo masculino y 10 del femenino, de edades comprendidas entre 40 y 55 años, con diagnóstico de hipertensión arterial. Como controles se escogieron 10 personas de cada sexo, en el mismo rango de edad y aparentemente sanas. Se obtuvieron muestras de sangre venosa 10 minutos antes e inmediatamente después del ECGE. En cada muestra se determinó el número y función plaquetaria, Factor von Willebrand (FvW) y niveles de fibrinógeno. Se observó en todos los grupos un incremento significativo del número de plaquetas después de la actividad física. La agregación plaquetaria, no mostró cambios significativos en su actividad al añadir epinefrina y ADP. Al utilizar colágeno y ristocetina como inductores se apreció aumento significativo de la agregación después del ECGE. Los niveles de FvW estuvieron incrementados con la actividad física, igualmente se produjo un incremento significativo del fibrinógeno. Es conocido que las plaquetas tienen un papel importante en la formación del trombo y que su incremento en número y actividad, puede en ciertas circunstancias, favorecer la aparición de un episodio trombótico. Igualmente el aumento del FvW y del fibrinógeno constituye factores independientes de riesgo cardiovascular. La conjugación de estos cambios en pacientes con otros factores de riesgo cardiovas-

cular como es el caso de la hipertensión arterial, incrementa la posibilidad de un evento vaso oclusivo. Por lo antes expuesto, sería conveniente, antes de indicar una actividad física o someter a un paciente al ECGE, considerar, variables como edad, entrenamiento previo y existencia de factores de riesgo cardiovascular.

Effect of treadmill on platelet function, von Willebrand factor and fibrinogen concentrations in hypertensive patients and normal individuals.

Invest Clín 2000; 41(2): 105-116.

Key words: Thrombosis, fibrinogen, platelet, exercise, treadmill.

Abstract. The aim of the present study was to investigate the effect of the treadmill electrocardiogram (TMECG) on thrombotic risk factors in hypertensive patients and normal individuals. Twenty patients, 10 males and 10 females between 40 and 55 years of age, were studied and twenty normal persons of matching sex and age were chosen as controls. Blood samples were obtained before and immediately after the TMECG. Platelet counts and function as well as fibrinogen and von Willebrand factor (vWF) levels were determined in each sample. A significant increase in platelet number and aggregation with collagen and ristocetin was observed in all groups after the TMECG. Fibrinogen and von Willebrand factor levels were also significantly increased in all individuals. It is known that platelets play an important role in the formation of thrombi and the enhancement in their number and activity, in certain circumstances, might favor the development of a thrombotic episode. Elevated fibrinogen concentrations are considered an independent cardiovascular risk factor. The above changes in patients with other predisponent factors for cardiovascular events, such as arterial hypertension, enhances the possibility of a vasoocclusive episode. It is recommended therefore, that before suggesting a physical activity to a hypertensive patient, other parameters, such as age, previous training and the existence of other cardiovascular risk factors should be considered.

Recibido:13-12-99. Aceptado: 6-6-2000.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares, ocupan uno de los primeros lugares de morbi-mortalidad en el mundo. Entre sus muchas consecuencias está el riesgo de trombosis

manifestada principalmente por infarto del miocardio o enfermedad cerebro vascular con incapacidad total o parcial del individuo.

Diferentes publicaciones han mostrado la existencia de factores de riesgo trombotico, representados

por cambios en los sistemas de coagulación, fibrinolítico, plaquetas, endotelio y lípidos séricos en personas aparentemente normales y cardiópatas, ocurridos durante la actividad física. Varios autores han estudiado el efecto que diferentes modalidades de actividad física pueden ejercer sobre los parámetros hemostáticos (1-10). El electrocardiograma de esfuerzo (ECGE), es un procedimiento diagnóstico que se utiliza frecuentemente en el estudio de pacientes con posible enfermedad cardiovascular. Se asemeja a una cinta sin fin y esta programado para incrementar en forma progresiva el esfuerzo, en un tiempo preseleccionado. Diversos autores (11-14) encontraron aumento de los niveles de fibrinógeno y de la respuesta plaquetaria al ADP, en personas normales, después del ECGE.

Bourey y col. (3) realizaron una investigación de los diferentes factores involucrados en la función plaquetaria y en la coagulación y concluyeron que durante el ejercicio se producen cambios donde predominan los elementos protrombóticos sobre los antitrombóticos, por lo que aconsejaron una mejor planificación de la actividad física.

Sellier y col. (6), encontraron un incremento importante en el número de plaquetas, leucocitos y hemáties, así como de la agregación plaquetaria en respuesta a agentes agonistas durante el ejercicio y también se ha observado en pacientes con afecciones cardiovasculares, agregación plaquetaria espontánea (15).

El Factor von Willebrand (FvW) y el fibrinógeno están establecidos como importantes factores de riesgo trombótico, cuyo incremento por sí solo, constituye un importante marcador en la predicción de infarto de miocardio (10, 13, 16-21). En relación con el FvW, su principal función es participar en la adhesividad plaquetaria y traduce la participación o compromiso del endotelio (22).

El objetivo en el presente trabajo, es observar los cambios que sufren las plaquetas, el fibrinógeno y el FvW en personas sanas y pacientes con hipertensión arterial, sometidos al electrocardiograma de esfuerzo.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 20 pacientes, 10 del sexo masculino y 10 del femenino, de edades comprendidas entre 40 y 55 años con diagnóstico de hipertensión arterial (tensión sistólica mayor o igual a 140 mmHg y tensión diastólica igual ó mayor a 90 mmHg). Como control se escogió a 20 personas, 10 de cada sexo, en el mismo rango de edad y aparentemente sanas, en quienes se hizo particular énfasis en descartar enfermedades cardiovasculares, hemostáticas, inmunes ó metabólicas, hábitos tabáquicos, obesidad (IMC femenino >22 y masculino > 25). Se elaboró una historia clínica de cada persona y se les informó en qué consistía su participación dentro del estudio. Una vez obtenido su consentimiento, se les sometió a un electro-

cardiograma de esfuerzo, hasta llegar al tercer nivel del mismo utilizando el protocolo con rampa de inclinación de Cornell (23). Diez minutos previo al ECGE e inmediatamente después se les extrajo una muestra de sangre venosa, utilizando la técnica de doble jeringa plástica. En la primera jeringa se recolectaron 1.5 mL de sangre que se colocó en tubo de vidrio con EDTA para realizar contaje plaquetario; con la segunda jeringa se obtuvo un volumen de 9 mL que se repartieron en 2 tubos plásticos con citrato de sodio al 3.8% para una relación 9:1; el primer tubo se centrifugó a temperatura ambiente a 180 g durante 10 minutos para obtener plasma rico en plaquetas (PRP) destinado al estudio de agregación plaquetaria. La agregación se estudió en PRP ajustado con PPP del mismo individuo a 250.000 plaquetas/ μ L, en un agregómetro Chrono-log y comprendió la observación de agregación espontánea después de incubación de PRP a 37°C en el agregómetro durante 15 min sin utilizar inductores y la inducida por agonistas a las concentraciones finales de 5 mM de ADP

(Sigma), 3 mM de epinefrina (Roche), 3 mg de colágeno (Hosht), para un volumen de 3 λ y 1.2 mg/mL de ristocetina (Sigma) para un volumen de 25 λ . El segundo tubo se centrifugó a 3400 g a 4°C durante 20 min para obtener plasma pobre en plaquetas (PPP), destinado a la determinación de Factor von Willebrand por el método de Laurell (24) y fibrinógeno coagulante según método de Clauss (25). Ninguno de los individuos había ingerido medicamentos o alcohol durante los 10 días precedentes al estudio.

El análisis estadístico comprendió el cálculo de probabilidad mediante la t de Student para muestras pareadas y no pareadas.

RESULTADOS

La Tabla I muestra la concentración plaquetaria antes y después del ECGE. Se puede observar en todos los grupos un incremento significativo del número de plaquetas después de la actividad física, excepto en el grupo control del sexo femenino. Cuando se compararon los pacientes con sus respectivos con-

TABLA I
CONCENTRACIÓN PLAQUETARIA ANTES Y DESPUÉS DEL ECGE

	SEXO MASCULINO			SEXO FEMENINO		
	Paciente (10)	Control (10)	p	Paciente (10)	Control (10)	p
Antes	339.9 \pm 59*	292.8 \pm 54	NS	394.9 \pm 97	329.4 \pm 34	NS
Después	442.1 \pm 77	348.5 \pm 57	<0.05	512.7 \pm 140	376.2 \pm 64	<0.01
p	< 0.01	< 0.05		< 0.05	NS	

() Corresponde al número de individuos en cada grupo.

* corresponde al número de plaquetas $\times 10^3$ / μ L.

troles, se halló diferencia estadísticamente significativa en ambos sexos con una mayor concentración en los pacientes, después del ejercicio.

Las Tablas II y III muestran la agregación plaquetaria con epinefrina y ADP. Puede apreciarse que no se produjeron cambios significativos después del esfuerzo. Al utilizar colágeno como inductor se apreció en todos los grupos, un aumento de la actividad plaquetaria por efecto del ejercicio, sin embargo, al comparar los pacientes con su respectivo control, sólo se halló diferencia significativa posterior al ejercicio en el sexo masculino ($p < 0.01$) (Tabla IV).

La agregación con ristocetina fue significativamente más alta en

todos los grupos después del ECGE; además, se observó que el efecto del ejercicio fue mayor en los pacientes masculinos que en sus controles ($p < 0.05$) como se evidencia en la Tabla V.

En la Tabla VI se muestra la concentración de FvW. Puede observarse que con excepción de los pacientes masculinos, quienes ya tenían valores basales más altos, se produjo un aumento significativo del factor después del ECGE.

Tanto en el sexo masculino como en el femenino se observó un incremento significativo de los niveles de fibrinógeno después del ECGE. También se apreció que este factor estaba significativamente más alto en los grupos de pacientes hi-

TABLA II
PORCENTAJE DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA INDUCIDA POR EPINEFRINA ANTES Y DESPUÉS DEL ECGE

	SEXO MASCULINO			SEXO FEMENINO		
	Paciente (10)	Control (10)	p	Paciente (10)	Control (10)	p
Antes	77.0 ± 11.6	80.8 ± 9.1	NS	77.2 ± 14.6	87.7 ± 13.9	NS
Después	73.2 ± 13.0	86.5 ± 13.6	NS	78.6 ± 12.2	77.6 ± 15.9	NS
p	NS	NS		NS	NS	

() Corresponde al número de individuos en cada grupo.

TABLA III
PORCENTAJE DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA INDUCIDA POR ADP ANTES Y DESPUÉS DEL ECGE

	SEXO MASCULINO			SEXO FEMENINO		
	Paciente (10)	Control (10)	p	Paciente (10)	Control (10)	p
Antes	76.4 ± 11.1	73.5 ± 9.1	NS	71.8 ± 8.4	79.3 ± 15.2	NS
Después	79.5 ± 9.3	84.3 ± 13.8	NS	78.0 ± 8.4	85.9 ± 14.5	NS
p	NS	NS		NS	NS	

() Corresponde al número de individuos en cada grupo.

TABLA IV
PORCENTAJE DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA INDUCIDA POR COLÁGENO ANTES Y DESPUÉS DEL ECGE

	SEXO MASCULINO			SEXO FEMENINO		
	Paciente (10)	Control (10)	p	Paciente (10)	Control (10)	p
Antes	91.0 ± 5.3	95.3 ± 5.1	NS	84.0 ± 9.4	91.7 ± 6.9	<0.05
Después	96.6 ± 2.4	99.9 ± 0.3	< 0.001	91.1 ± 4.7	97.9 ± 4.1	NS
p	< 0.01	< 0.01		< 0.05	< 0.05	

() Corresponde al número de individuos en cada grupo.

TABLA V
PORCENTAJE DE AGREGACIÓN PLAQUETARIA INDUCIDA POR RISTOCETINA ANTES Y DESPUÉS DEL ECGE

	SEXO MASCULINO			SEXO FEMENINO		
	Paciente (10)	Control (10)	p	Paciente (10)	Control (10)	p
Antes	88.5 ± 12.9	90.5 ± 7.1	NS	87.2 ± 12.4	84.4 ± 15.0	NS
Después	98.4 ± 2.2	95.3 ± 3.5	< 0.05	98.1 ± 2.8	95.6 ± 7.8	NS
p	< 0.05	< 0.05		< 0.01	< 0.05	

() Corresponde al número de individuos en cada grupo.

TABLA VI
CONCENTRACIÓN DE FACTOR von WILLEBRAND ANTES Y DESPUÉS DEL ECGE

	SEXO MASCULINO			SEXO FEMENINO		
	Paciente (10)	Control (10)	p	Paciente (10)	Control (10)	p
Antes	134.5 ± 33*	84.74 ± 14.6	0.01	91.0 ± 22.0	94.0 ± 12.0	NS
Después	152.4 ± 40.0	99.6 ± 20.4	0.01	104.7 ± 28.0	110.0 ± 13.0	NS
	NS	0.05		0.01	0.05	

() Corresponde al número de individuos en cada grupo. * \bar{X} u/dL ± D.E.

pertensos que en sus controles tanto antes como después del esfuerzo (Tabla VII).

DISCUSIÓN

La actividad física siempre ha generado un gran interés en la comunidad científica por sus posibles efectos sobre la fisiopatología y pre-

vención de la trombosis. Habitualmente se recomienda una diversidad de métodos y esquemas de ejercicios, que en términos generales, ocasiona beneficios a las personas que los practican y en especial a los pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, es conocido que el ejerci-

TABLA VII
CONCENTRACIÓN DE FIBRINÓGENO ANTES Y DESPUÉS DEL ECGE

	SEXO MASCULINO			SEXO FEMENINO		
	Paciente (10)	Control (10)	p	Paciente (10)	Control (10)	p
Antes	242.5 ± 25.2*	209.7 ± 40.5	< 0.05	241.7 ± 23.8	195.0 ± 12.4	< 0.001
Después	283.6 ± 41.8	248.3 ± 23.3	< 0.05	275.0 ± 30.5	238.5 ± 24.7	< 0.01
p	< 0.01	< 0.01		< 0.01	< 0.001	

() Corresponde al número de individuos en cada grupo. * \bar{X} g/L ± D.E.

cio ocasiona diversas modificaciones en los factores de coagulación y fibrinólisis. Por ello se consideró de interés conocer que sucede con el paciente con alteraciones cardiovasculares, que es sometido a la actividad física aguda que representa el ECGE, sin entrenamiento previo.

Este es un procedimiento diagnóstico de frecuente utilización en la práctica clínica, en pacientes en quienes se sospecha enfermedad cardiovascular, por lo que es importante conocer los cambios hemostáticos que puede ocasionar tanto en el cardiópata como en la persona sana.

Los presentes hallazgos muestran que después del ECGE se produce un aumento significativo del número de plaquetas, coincidiendo con lo reportado por otros autores (11-14, 26, 27); este incremento y el de otros elementos formes sanguíneos es posiblemente debido a una liberación esplénica (28).

En el presente estudio no se observó agregación espontánea ni incremento en la actividad con los dos agonistas débiles utilizados (ADP, Epinefrina) a diferencia de lo hallado por otros autores (6, 15, 27, 29, 30).

Hendra y col. (29) y Davis y col. (15), reportaron agregación plaquetaria espontánea en individuos sometidos a ejercicios aeróbicos y caminatas. Los primeros observaron que los cambios, guardaban una relación, directamente proporcional a la intensidad de la actividad, mientras que los segundos encontraron una relación con el tiempo de duración de la caminata. El incremento en la respuesta plaquetaria a agonistas débiles, encontrada por otros autores, pudiera ser a través de una vía menos activa, como la inhibición de la adenilatociclasa, disminuyendo la concentración de AMPc y por ende la movilización de calcio sin involucrar el sistema de proteína G de membrana (27). Es posible que durante el electrocardiograma de esfuerzo, que es una actividad física de intensidad progresiva y de corta duración, no se lleguen a estimular algunas vías o mecanismos de activación plaquetaria, lo cual si pudiera ocurrir con una actividad física más prolongada.

Se puede inferir que el ejercicio intenso y prolongado, puede causar daño endotelial con exposición y liberación de sustancias trombogéni-

ca. Tanto el colágeno como la ristocetina reflejan la interacción existente entre la plaqueta y la pared vascular, el primero por ser una sustancia que en su forma fibrilar expone una superficie electropositiva, atrae e interactúa con la plaqueta y utiliza como puente de enlace al FvW. El FvW es una proteína que participa en la adhesividad plaquetaria y su concentración plasmática está relacionada con las condiciones del endotelio. Los resultados de este trabajo reflejan que el ECGE, ocasiona una mayor liberación de este factor, pero al mismo tiempo es conveniente mencionar que las mayores cifras tanto en condiciones basales como después del ECGE se observaron a los pacientes, dando otro indicador del compromiso endotelial. Como se ha publicado (31,32) el FvW es un factor de riesgo trombótico independiente.

Es importante resaltar que si bien los resultados con colágeno ya han sido reportados (29), es la primera vez que se informa sobre el efecto del ejercicio en la agregación plaquetaria con ristocetina.

El Fibrinógeno también se incrementó en forma significativa en todos los individuos (pacientes y controles), por efecto del ejercicio a través ECGE, hallazgo similar a lo reportado por otros autores (11, 13, 16, 33-36). Los resultados obtenidos establecen que los pacientes hipertensos presentan en condiciones basales una mayor concentración de Fibrinógeno que las personas sanas, lo que sugiere que estos pacientes tienen una mayor predisposición a

presentar eventos trombóticos (17, 18, 33, 37, 38, 42).

Es conocido que el estrés físico y mental aumenta la actividad fibrinolítica; sin embargo, pacientes sometidos a estrés agudo presentaron un incremento significativo del Fibrinógeno, Factor VIII, FvW y activador tisular del plasminógeno (39, 40) y disminución del inhibidor del activador de este último (PAI-1) (41), situación similar a cuando se administra adrenalina o se realiza ejercicio. Existen varios estudios donde se describen diferentes parámetros relacionados con la actividad física realizada durante el ECGE y han encontrado cambios similares a los hallados en este estudio (26), con la diferencia de que en esos estudios no se determinó la respuesta plaquetaria a ristocetina, ni el efecto que el ECGE ejerce sobre los niveles plasmáticos de FvW.

La función plaquetaria observada con la ristocetina y colágeno, aunados al aumento del número de plaquetas, la concentración de FvW y fibrinógeno, conformaría un estado con tendencia trombótica en especial en los pacientes hipertensos. Con estos resultados podemos concluir, que la actividad física que carezca de planificación y progresión en su intensidad y duración puede producir cambios en los sistemas de hemostasia y coagulación, involucrados en la aparición de eventos trombóticos; sin embargo, no se quiere decir que los ejercicios sean perjudiciales, pues también condicionan cambios en los mecanismos que se contraponen al efecto pro

trombótico, pero al estar alterados estos últimos, como es el caso de algunos pacientes con afecciones cardiovasculares, se debe tener más precaución al momento de realizar o seleccionar un estilo de actividad física. Al referirnos al electrocardiograma de esfuerzo, debemos tomar en cuenta que todo paciente que vaya a ser sometido a este estudio, debe ser evaluado y establecer con claridad la predisposición a presentar eventos vaso oclusivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GRANT, P.J.: Hormonal regulation of the acute haemostatic response to stress. *Blood-coagul-fibrinolysis* 1990; 1:299-306.
2. GRIS J.C., SCHVED J.F., FEUGEAS O., AGUILAR-MARTINEZ P., ARNAUD A., SANCHEZ N.: Impact of smoking, physical training and weight reduction on FVII, PAI-1 and hemostatic markers in sedentary men. *Thromb Haemostas* 1990; 64:516-520.
3. BOUREY R.E., SANTORO S.A.: Interactions of exercise, coagulation, platelets, and fibrinolysis. A brief review. *Med. Sci. Sports Exerc* 1988; 20:439-446
4. DE CATERINE R., GAZZETTI P., MAZZONE A., MARZILLI M., ABBATE A.: Platelet activation in angina at rest. Evidence by paired measurement of plasma beta-thromboglobulin and platelet factor 4. *Euroheart J* 1988; 9:13-922.
5. KISHI Y., ASHIKAGA T., NUMANO F.: Inhibition of platelet aggregation by rotacyclin is attenuated after exercise in patients with angina pectoris. *Am Heart J* 1992; 123:291-297.
6. SELIER P., CORONA P., AUDOUIN P., PAYEN B., PLAT F., OURBAK P.: Influence of training on blood lipids and coagulation. *Clin Sci* 1991; 66:430-434.
7. BARR S.M., LEES K.R., McBRYAN D.D., REID J., FARISH E., RUBIN P.C.: Exercise and platelet intracellular free calcium concentration. *Clin Sci* 1988; 75:221-224.
8. CARTER J.W., READY A.E., SINGHROY S., DUTA E., GERARD J.M.: The effect of exercise on bleeding time and local production of prostacyclin and thromboxane. *Eur J Appl Physiol* 1989; 59:355-359.
9. VAN DEN BURG P.J., HOSPER S.J.E., VAN VLIET M., MOSTERD W.L., BOUMA B.N., HUISVELD I.A.: Effect of endurance training and seasonal fluctuation on coagulation and fibrinolysis in young sedentary men. *J Appl Physiol* 1997; 82: 613-620
10. PRISCO D., PANICCIA R., BANDINELLI B., FEDI S., CELLAI A.P., LIOTTA A.A., GATTESCHI L., GIUSTI B., COLLELLA A., ABBATE R., GENSLINI G.F.: Evaluation of clotting and fibrinolytic activation after protracted physical exercise. *Thromb Res* 1998; 89:73-78.

11. TANIGUCHI N., FURUI H., YAMAUCHI K., SOTOBATA I.: Effects of treadmill exercise on platelet functions and blood coagulating activities in healthy men. *Jpn Heart J* 1999; 25: 167-180.
12. FURUI H., TANIGUCHI N., YAMAUCHI K., SOTOBATA I., SAITO H., INAGAKI H.: Effects of treadmill exercise on platelet function, blood coagulability and fibrinolytic activity in patients with atrial fibrillation. *Jpn Heart J* 1987; 28:177-184.
13. KARASEV A.V., LIUTOVA L.V., PANCHENKO E.P., GRATSIANSKII N.A., ANDREENKO G.L.: Newly developed stenocardia: effect of intensive physical training on the indicators of the blood coagulation system and fibrinolysis. *Kardiologia* 1991; 31:7-11.
14. DAVIS R.B., BOYD D.G., MCKINNEY M.E., JONES C.C.: Effects of exercise and exercise conditioning on blood platelet function. *Med Sci Sport Exerc* 1990; 22:49-53
15. SINZINGER H., VIRGOLINI I. Effects of exercise on parameters of blood coagulation, platelet function and the prostaglandin system. *Sports Med* 1988 Oct; 6(4):238-245.
16. KOENIG W., ERNST E.: Exercise and thrombosis. *Coron Artery Dis* 2000; 11:123-127.
17. MEADE T.W., MELLOWS S., BROZOVIC M., MILLER G.J., CHAKRABARTI R.R., NORTH W.R.S., HAINES A.P., STIRLING Y., IMESON J.D., THOMPSON S.G.: Haemostasis function and ischaemic heart disease: Principle results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2:533-537.
18. JENEAU M.: Benefits of exertion in normal subjects and patients with coronary disease. *Ann Cardiol Angiol* 1988; 37: 609-613.
19. CORTELLARO M., BOSCHETTI C., COFRANCESCO E., ZANUSI C., CATALANO M., DE GAETANO G., GABRIELLI L., LOMBARDI B., SPECCHIA G., TAVAZZI L.: Plat Study: a multidisciplinary study of hemostatic function and conventional risk factors in vascular disease patients. *Atherosclerosis* 1991; 90:109-118.
20. YARNELL J.W.G., BAKER I.A., SWEETNAM P.M. *et al.* Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83: 836-844
21. ERNST E., RESCH K.L.: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-963
22. LIP G.Y., BLANN A.D.: von Willebrand factor and its relevance to cardiovascular disorders. *Br Heart J* 1995; 74:580-583.
23. OKIN P.M., KLIGFIEL P.: Effect of exercise protocol and lead selection on the accuracy of

- heart rate adjusted indices S-T segment depression for detection of three vessel coronary artery disease. *J Electrocardiol* 1989; 22:187.
24. LAURELL C.B.: Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Anal Biochem* 1966; 15:45-52.
 25. CLAUSS A. Gerinnungsphysiologische. Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta Haematol* 1957; 17:237-246.
 26. GLEESON M., BLANNIN A.K., SEWEL D.A., CAVE R.: Short-term changes in the blood leucocyte and platelet count following different durations of high-intensity treadmill running. *J Sport Sci* 1995; 13: 115-123.
 27. WANG J.S., JEN C.J., KUNG H.C., LIN L.J., HSIUE T.R., CHEN H.I.: Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men. *Circulation* 1994; 90: 2877-85.
 28. WILLIAM J. WILLIAM. Cuarta edición. 1990. Hematology. McGraw-Hill. Publishing Company.
 29. HENDRA T.J., OUGHTON J., SMITH C.C., BETTERIDGE D.J., YUDKIN J.S.: Exercise-induced changes in platelet aggregation; a comparison of whole blood and platelet rich plasma techniques. *Thromb Res* 1988; 52:443-451
 30. TRIP M.D., MANGER CATS V., VAN CAPELLE F.J.L.: VREEKEN J. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N. Engl J Med* 1990; 322: 1549-54.
 31. WOODBURN K.R., RUMLEY A., MURTAGH A., LOWE G.D.: Acute exercise and markers of endothelial injury in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 140-142
 32. TOKUUE J., HAYASHI J., HATA Y., NAKAHARA K., IKEDA Y.: Enhanced platelet aggregability under high shear stress after treadmill exercise in patients with effort angina. *Thromb Haemostas.* 1996; 75:833-837
 33. EL-SAYED M.S., SALE C., JONES P.G., CHESTER M.: Blood hemostasis in exercise and training. *Med Sci Sport Exerc.* 2000, 32:918-25
 34. LEE A J., SMITH W.C.S., LOWE G.D.O., TUNSTALL-PEDOE H.: Plasma fibrinogen and coronary risk factors. The Scottish Heart Health Study. *J Clin Epidemiol* 1990; 43:913-919.
 35. ROSENGREN A., WHILHELMSEN L., WELIN L., *et al.* Social influences and cardiovascular risk factors as determinants of plasma fibrinogen concentration in a general population sample of middle aged men. *Brit Med J* 1990; 300:634-638.
 36. WILHEMSEN L., SVARDSUNDD K., KORSAN-BENGTEN K., LARSOON B., WELIN L., TIB-

- BLIN G.: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N. Engl J Med* 1984; 311:943-945.
37. KANNEL W.B., D'AGOSTINO R.B., WILSON P.W.F. *et al.* Diabetes, Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham experience. *Am Heart J* 1990; 120:672-674.
38. SIMON G. THOMPSON, MA; JOACHIM KIENAST, MD; STEPHEN DM.PYKE, MSC; FRITS HAVERRRKATE, PH.D; AND JURGEN CW VAN DE LOO, MD.: For the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 1995; 9:635-641
39. JERN C.Y., ERIKSON E., TENGBORN L., *et al.*: Changes of plasma coagulation and fibrinolysis in response to mental stress. *Thromb Haemostas.* 1989; 62; 767-771.
40. JERN C.Y., SELIN L., JERN S.: In vivo release of tissue type plasminogen activator across the human forearm during mental stress. *Thromb Haemostas* 1994; 72:285-291.
41. OGSTON D., MCDONALD G.A., FULLERTON H.W.: The influence of anxiety in test of blood coagulability and fibrinolytic activity. *Lancet* 1962; ii:521-523.
42. DRYGAS W.K.: Changes in blood platelet function, coagulation, and fibrinolytic activity in response to moderate, exhaustive, and prolonged exercise. *J Sport Med* 1988; 9:67-72.