

## Mejoría de la función fibrinolítica tras el tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular reumática crónica

Francisco Marín Ortuño, Vanessa Roldán Schilling\*, Pascual Marco Vera\*, Juan Gabriel Martínez Martínez\*\*, Antonio Toral Noguera\*\*, Fernando García de Burgos Rico, Ramiro Calatayud Sendra\* y Francisco Sogorb Garri\*\*

Sección de Cardiología. Hospital General Universitario de Elche. Servicios de \*Hematología y \*\*Cardiología. Hospital General Universitario de Alicante.

*accidente cerebrovascular / activador tisular del plasminógeno / anticoagulantes / anticoagulantes orales / bioestadística / ecocardiografía / embolia / embolismo / estenosis mitral / estudio de casos y controles / factores de riesgo / factores epidemiológicos*

**Introducción y objetivos.** Los pacientes con fibrilación auricular reumática poseen un alto riesgo de embolismo, por lo que se recomienda la anticoagulación de forma continuada. En ellos apenas se ha estudiado la función fibrinolítica, ni la influencia de la anticoagulación oral. Nuestro objetivo fue evaluar la función fibrinolítica basalmente y tras el inicio de la anticoagulación oral. Se analizó su relación con el diámetro auricular izquierdo y el área mitral.

**Métodos.** Se determinó en el plasma de 13 pacientes con fibrilación auricular crónica de origen reumático el activador tisular del plasminógeno (t-PA), su inhibidor (PAI-1), complejos plasmina-antiplasmina (PAP) y dímero-D. Se estudiaron 20 sujetos sanos de similar edad, como grupo control. Se realizó un estudio ecocardiográfico transtorácico.

**Resultados.** Se encontró un aumento significativo en la concentración de PAI-1 y dímero-D en los pacientes con fibrilación auricular ( $p < 0,05$ ), sin diferencias en el t-PA y PAP. La concentración basal de t-PA mostró una correlación significativa con el diámetro de la aurícula izquierda. Tras el inicio del tratamiento anticoagulante, las concentraciones de t-PA, PAI-1 y dímero-D descendieron significativamente, mientras que aumentaron las de PAP.

**Conclusiones.** Los pacientes con fibrilación auricular reumática presentan una hipofibrinólisis relativa, debido a un aumento de la concentración de PAI-1 sin incremento en la de PAP. Tras la anticoagulación se observó una mejoría en los parámetros de función fibrinolítica. Estos datos apoyan el efecto beneficioso de la anticoagulación continuada en la disminución del riesgo embolígeno en estos pacientes.

**Palabras clave:** Fibrilación auricular. Fibrinólisis. Anticoagulantes.

Correspondencia: Dr. F. Marín Ortuño.  
Sección de Cardiología. Hospital General Universitario de Elche.  
Partida Huertos y Molinos, s/n. 03202 Elche. Alicante.

Recibido el 29 de enero de 1998.

Aceptado para su publicación el 7 de octubre de 1998.

## IMPROVEMENT OF FIBRINOLYTICAL FUNCTION IN CHRONIC RHEUMATIC ATRIAL FIBRILLATION AFTER ANTICOAGULATION

**Introduction and objectives.** Patients with rheumatic atrial fibrillation are considered at high risk of systemic embolism and require oral anticoagulation. Fibrinolytic function has been little studied. We evaluated fibrinolytic activation markers before starting anticoagulation, at 1 and 6 months following the introduction of oral anticoagulation therapy. We analyzed the relationship with left atrial diameter and mitral area.

**Methods.** Tissue plasminogen activator (tPA), its inhibitor (PAI-1), plasmin-antiplasmin complexes (PAP) and D-dimer were measured in 13 patients with rheumatic atrial fibrillation. Basal levels were compared with those found in plasma of 20 healthy subjects matched by sex and age. Transthoracic echocardiography was made.

**Results.** A significant increase for PAI-1 and D-dimer levels were detected in patients with atrial fibrillation group ( $p < 0.05$ ), with no differences in t-PA and PAP concentrations. Significant correlation between left atrial diameter and basal t-PA levels was found. Levels of t-PA, PAI-1 and D-dimer decreased significantly under anticoagulation therapy, whereas PAP levels were significantly increased.

**Conclusions.** Patients with rheumatic atrial fibrillation show a relative hypofibrinolytic state due to elevated PAI-1 levels with no increase in PAP concentration. At six months of anticoagulation therapy, an improvement of fibrinolytic function markers was observed. This is consistent with the prophylactic effect of oral anticoagulants therapy against thromboembolic risk.

**Key words:** Atrial fibrillation. Fibrinolysis. Anticoagulants.

(Rev Esp Cardiol 1999; 52: 25-30)

## INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular es la cardiopatía que predispone con mayor frecuencia a un embolismo sistémico<sup>1</sup>, siendo ésta mayor en aquellas de origen reumático<sup>2</sup>. La incidencia de embolismo en la valvulopatía mitral es cuatro veces mayor en fibrilación auricular que si permanece en ritmo sinusal<sup>1</sup>. El estudio Framingham refirió que la incidencia de ictus estaba multiplicada por 18 en aquellos pacientes con fibrilación auricular reumática respecto a los controles<sup>3</sup>. De ese modo, se recomienda la anticoagulación continuada en pacientes con estenosis mitral asociada a fibrilación auricular<sup>4</sup>, embolismo sistémico previo o dilatación de la aurícula izquierda<sup>5</sup>.

En pacientes con fibrilación auricular crónica existe una activación del sistema de coagulación, que genera un estado protrombótico, secundario probablemente tanto a la estasis sanguínea como a la activación plaquetaria<sup>6</sup>. Dicho estado de hipercoagulabilidad ha sido estudiado en pacientes con estenosis mitral con<sup>2,7-11</sup> o sin fibrilación auricular<sup>4</sup>, observando que tras la introducción de la anticoagulación oral estas alteraciones tienden a normalizarse<sup>8,12</sup>. Sin embargo, apenas se ha estudiado cómo se comporta el sistema fibrinolítico ante el estado de hipercoagulabilidad mantenido que presentan estos pacientes<sup>13</sup>. Los pacientes con fibrilación auricular no reumática con frecuencia presentan otros factores que pueden producir una disfunción fibrinolítica, como hipertensión arterial o enfermedad coronaria, de ahí que el estudio en pacientes con estenosis mitral en fibrilación auricular suponga un buen modelo de cómo funciona el sistema fibrinolítico en situaciones protrombóticas crónicas.

El sistema fibrinolítico se opone a la formación del trombo sobre el endotelio vascular. El plasminógeno se activa convirtiéndose en plasmina gracias a la acción del activador tisular del plasminógeno (t-PA), siendo el PAI-1 su principal inhibidor. Ambos se sintetizan en el endotelio vascular. La presencia de valores elevados de PAI-1 antigénico disminuye la capacidad fibrinolítica, ya que su elevada concentración reduce notablemente la actividad del t-PA<sup>13</sup>. Los valores de complejos plasmina:antiplasmina (PAP) reflejan de forma indirecta la activación de la fibrinólisis, ya que su elevación indica la producción de plasmina. Existe una correlación negativa entre los valores de PAP y de PAI-1, lo cual sugiere que el PAI-1 es uno de los mayores inhibidores de la fibrinólisis<sup>13</sup>. Un deterioro de la función fibrinolítica, principalmente debido a la elevación de la concentración plasmática de PAI-1, es un hallazgo frecuente en pacientes con enfermedad trombótica<sup>13</sup>.

Hemos valorado de forma basal la existencia de marcadores de hipercoagulabilidad y actividad de la función fibrinolítica en 13 pacientes con estenosis mitral y fibrilación auricular crónica, así como

tras 1 y 6 meses del inicio de la anticoagulación oral. Se analizó la relación entre los parámetros hematológicos y las variables ecocardiográficas estudiadas.

## MÉTODOS

### Pacientes

Se evaluaron 22 pacientes consecutivos de nuestra consulta externa, con estenosis mitral y fibrilación auricular crónica (de más de 3 meses de evolución), excluyendo a 9 de ellos por cumplir los criterios que más tarde enumeramos. La población a estudio, por tanto, consistió en 13 pacientes (2 varones y 11 mujeres, de edad  $55 \pm 16$  años).

Los criterios de exclusión del estudio fueron: *a*) pacientes de más de 70 años; *b*) trombosis venosa o historia de embolismo sistémico; *c*) cirugía, infección aguda o enfermedad inflamatoria en los últimos 3 meses; *d*) enfermedad neoplásica; *e*) diabetes, hepatopatía, hipertrigliceridemia u obesidad; *f*) haber recibido tratamiento anticoagulante previamente, y *g*) inestabilidad hemodinámica o deterioro de la clase funcional en los 3 meses previos al estudio. La antiagregación no fue un criterio de exclusión, aunque en todos los pacientes fue suspendida una semana antes de la primera extracción y no se continuó tras iniciar el tratamiento anticoagulante.

El grupo control consistió en 20 sujetos sanos (4 varones y 16 mujeres, de edad  $51 \pm 11$  años). En la anamnesis y en una exploración física minuciosa no se observó la presencia de cardiopatía. En el registro ECG se detectó un ritmo sinusal estable en todos ellos. Ninguno presentaba los criterios de exclusión del estudio.

### Marcadores hematológicos

La extracción venosa se realizó a primera hora de la mañana tras 12 h de ayuno, con un reposo previo del paciente de al menos 20 min. Las muestras fueron extraídas sin traumatismo ni estasis, con jeringas precargadas con citrato trisódico (0,011 M de concentración final). El plasma fue obtenido mediante centrifugación a 4 °C y 2.200 g, durante 15 min y almacenado a -20 °C para un procesamiento posterior.

Los marcadores de la fibrinólisis estudiados fueron el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y su inhibidor (PAI-1) antigénicos, mediante técnica de enzimoinmunoanálisis (ELISA) (Asserachrom kit, Boehringer Mannheim, Alemania). La activación de la fibrinólisis fue valorada midiendo la concentración de complejos plasmina: antiplasmina (PAP), mediante técnica de ELISA (Enzygnost PAP kit, Behring, Alemania). Como marcador de hipercoagulabilidad

**TABLA 1**  
**Concentraciones de activador tisular del plasminógeno (t-PA), su inhibidor (PAI-1), complejos plasmina:antiplasmina (PAP) y dímero-D (D-D) en la fibrilación auricular reumática y el grupo control**

	Pacientes	Controles
t-PA (ng/ml)	1,8 (1,4-2,8)	2,0 (1,4-2,5)
PAI (ng/ml)	45,9 (24,4-58,9)	7,7 (5,6-10,4)*
PAP (pg/ml)	250,3 (127,3-322,7)	235,5 (170,2-308,1)
D-D (ng/ml)	517,9 (272,2-861,9)	12,5 (7,2-31,5)*

\*p < 0,05. Los resultados se expresan mediante mediana y los percentiles 25-75.

**TABLA 2**  
**Concentraciones de activador tisular del plasminógeno (t-PA), su inhibidor (PAI-1), complejos plasmina:antiplasmina (PAP) y dímero-D (D-D) en el grupo de pacientes con fibrilación auricular, basalmente, tras 1 y 6 meses del inicio de la anticoagulación oral**

	Basal	1 mes	6 meses
t-PA (ng/ml)	1,8 (1,4-2,8)	2,2 (1,4-3,2)	1,7* (1,0-2,0)
PAI (ng/ml)	45,9 (24,4-58,9)	25,4* (19,6-68,2)	33,1* (27,7-42,3)
PAP (pg/ml)	250,3 (127,3-322,7)	299,7* (149,1-620,6)	346,9* (237,3-547,7)
D-D (ng/ml)	517,9 (272,2-861,9)	228,7* (141,0-600,3)	136,0* (112,2-284,2)

Los resultados se expresan mediante mediana y los percentiles 25-75;

\*p < 0,05 entre las muestras al mes y a los 6 meses respecto a las determinaciones basales.

estudiamos la concentración de dímero-D mediante técnica de ELISA (Asserachrom kit, Boehringer Mannheim, Alemania).

### Estudio ecocardiográfico

Se realizó una ecocardiografía transtorácica mediante modo M, bidimensional y Doppler en todos los pacientes (HP SONOS 2500). El diámetro de la aurícula izquierda se midió en el modo M, en el plano paraesternal largo. Se definió como dilatación de la aurícula izquierda al diámetro  $\geq 45$  mm. El área de la válvula mitral se estimó mediante planimetría y por el tiempo de hemipresión. Se definió la severidad de la estenosis mitral según: *a*) ligera, área mitral  $> 1,5$  cm<sup>2</sup>; *b*) moderada, área mitral 1-1,5 cm<sup>2</sup>, y *c*) severa, área mitral  $< 1,0$  cm<sup>2</sup>. La regurgitación mitral fue valorada mediante Doppler color. Se consideró la presencia de una regurgitación mitral significativa a un área del *jet* de regurgitación  $\geq 4$  cm<sup>2</sup>.

### Análisis estadístico

Dado el tamaño de la muestra estudiada, los resultados se expresan mediante la mediana y los percentiles 25 y 75. Y por el mismo motivo, para el análisis estadístico de las variables independientes se realizó el test de la U de Mann-Whitney, mientras que para las varia-

bles pareadas se utilizó el test de Wilcoxon. El coeficiente de correlación fue calculado usando el test de Spearman.

### RESULTADOS

En el estudio ecocardiográfico se observó la presencia de 3 pacientes con estenosis mitral ligera y 10 con estenosis mitral moderada. Ningún paciente presentó estenosis severa ni regurgitación mitral significativa; 9 pacientes presentaban dilatación auricular izquierda. En ningún paciente se observó contraste espontáneo ni trombos en aurícula izquierda. Todos presentaban una función sistólica normal (fracción de eyección  $> 0,55$ ). Se observaron datos de hipertensión pulmonar moderada en 2 pacientes. La frecuencia cardíaca media en todos los pacientes, en el momento de realizar el estudio, fue inferior a 100 lat/min.

Los parámetros hematológicos de los pacientes y controles quedan reflejados en la [tabla 1](#).

Se observó un aumento en la concentración de PAI-1 en el grupo de pacientes con fibrilación auricular ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias en la concentración de t-PA. La concentración basal de los complejos plasmina:antiplasmina, que reflejan el grado de activación de la fibrinólisis, no difería en los pacientes con fibrilación auricular de forma significativa respecto de los controles.

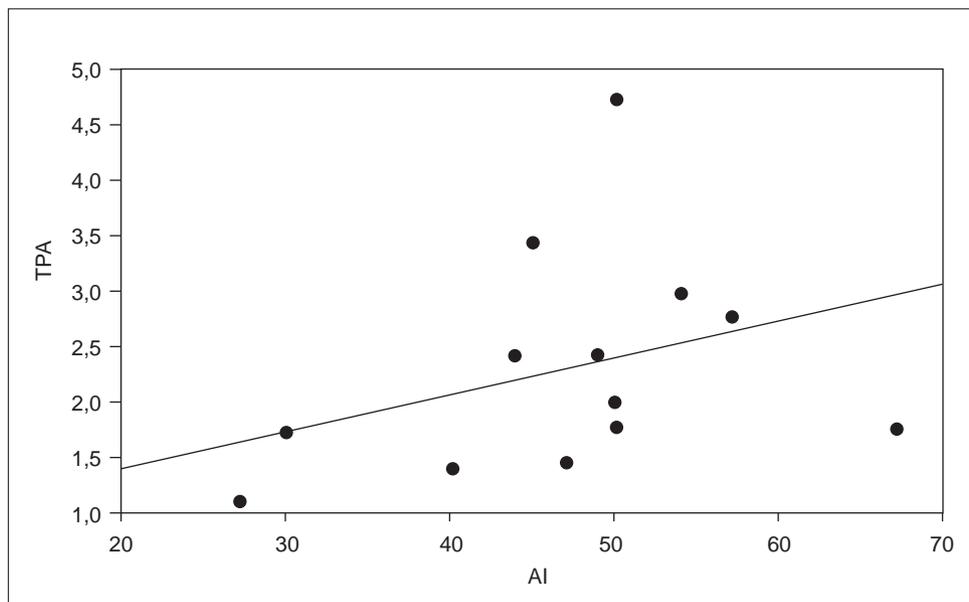


Fig. 1. Correlación entre el diámetro de la aurícula izquierda (mm) y la concentración de t-PA (ng/ml) en pacientes con fibrilación auricular crónica reumática, previa al inicio del tratamiento anticoagulante ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,05$ ); ( $n = 13$  pacientes); TPA: activador tisular del plasminógeno; AI: diámetro de la aurícula izquierda.

Tras el inicio del tratamiento anticoagulante, la concentración de t-PA disminuyó en la determinación a los 6 meses. Se observó una disminución significativa al mes y a los 6 meses en la concentración de PAI-1 y de dímero-D, mientras que la concentración de PAP aumentó (tabla 2).

Se encontró una correlación positiva entre la concentración basal plasmática de t-PA y el diámetro de la aurícula izquierda en los pacientes con fibrilación auricular reumática ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,05$ ) (fig. 1). No se encontró correlación significativa entre el resto de los parámetros hematológicos y el diámetro auricular o el grado de severidad de la estenosis mitral.

## DISCUSIÓN

Existen suficientes datos epidemiológicos que demuestran que los pacientes con estenosis mitral en fibrilación auricular presentan un alto riesgo de desarrollar trombos en aurícula izquierda y de que éstos embolicen<sup>3</sup>. Estudios recientes han referido que los pacientes con fibrilación auricular crónica, comparados con los controles, presentan marcadores hematológicos que sugieren un estado protrombótico, que contribuiría a este incremento en el riesgo embolígeno<sup>8,9,14,15</sup>. Además, en pacientes con idéntica cardiopatía estructural, la presencia de fibrilación auricular parece ser un factor determinante en la aparición de dicho estado protrombótico<sup>7-9</sup>. Se ha descrito el incremento de la concentración de dímero-D en pacientes con estenosis mitral, con<sup>10,11</sup> y sin<sup>4</sup> fibrilación auricular. Algunos autores han encontrado una mayor concentración de dímero-D en la fibrilación auricular crónica, con independencia de la coexistencia de cardiopatía estructural<sup>8,9,15,16</sup>. El dímero-D representa la generación de fibrina, sin que esté interferido por la concentración de

fibrinógeno u otros productos de degradación del mismo. Así pues, es un buen marcador de la formación de trombo. Se encuentran títulos altos de productos de degradación de la fibrina en situaciones asociadas con una activación del sistema de la coagulación, incluyendo aquellas con una predisposición a la trombosis<sup>15</sup>.

En nuestro estudio, la concentración plasmática de dímero-D estaba aumentada de forma significativa en los pacientes en fibrilación auricular. Esto sugiere la continua formación de fibrina en estos pacientes. Estudios previos han descrito una reducción significativa en la concentración plasmática de dímero-D tras el inicio del tratamiento con warfarina, mientras que en aquellos pacientes que recibían aspirina esta reducción fue menor<sup>9</sup>. Esto puede ser un reflejo de la escasa capacidad antitrombótica de la aspirina en comparación con los anticoagulantes orales, que son efectivos para la disminución en la producción de fibrina.

El deterioro en la función fibrinolítica, evidenciado por una concentración elevada de PAI-1, es un hallazgo frecuente en enfermedades trombóticas<sup>13</sup>. Sin embargo, el sistema fibrinolítico en la fibrilación auricular crónica apenas ha sido estudiado. En nuestro trabajo en pacientes con fibrilación auricular reumática, la concentración de PAP no fue diferente de la encontrada en el grupo control. Los complejos PAP miden la generación de plasmina, encargada de destruir la fibrina generada en el proceso trombótico, motivo por el que son un fiel reflejo de la activación de la fibrinólisis. En una situación de hipercoagulabilidad sería esperable que se encontraran aumentados. Sin embargo, en nuestro estudio la concentración de PAP no fue diferente del grupo control, hecho ya referido en la bibliografía analizada<sup>2</sup>. En un estado protrombótico mantenido, como el de los pacientes estudiados, esta

falta de aumento de la concentración de los complejos PAP bien puede deberse a un agotamiento de la capacidad fibrinolítica o a una mayor actividad de los inhibidores de la fibrinólisis, como el PAI-1.

En la fibrilación auricular no reumática, se ha descrito una concentración de t-PA significativamente mayor, mientras que sólo se encontró una ligera tendencia a una mayor concentración de PAI-1<sup>17</sup>, lo que se interpreta como una activación del sistema fibrinolítico. Sin embargo, un incremento de la concentración de t-PA antigénico no indica necesariamente esta activación del sistema fibrinolítico, ya que dada la corta vida media del t-PA, el t-PA antigénico determinado refleja principalmente el t-PA unido en complejos a PAI-1, es decir, el t-PA no activo. En situaciones en las que la concentración de PAI-1 está aumentada, la vida media del t-PA funcional está acortada, lo que causa una disminución del potencial fibrinolítico<sup>13</sup>. Así pues, la concentración aumentada de t-PA antigénico parece indicar una actividad fibrinolítica reducida<sup>18</sup>. Prueba de ello es que en un estudio prospectivo de sujetos aparentemente sanos, una alta concentración basal de t-PA antigénico se asoció con un riesgo aumentado de desarrollo de un accidente cerebrovascular o de cardiopatía isquémica<sup>19</sup>. En el estudio European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities (ECAT) la concentración de t-PA antigénico se asoció con un mayor riesgo de aparición de un evento coronario<sup>20</sup>. El t-PA puede ser considerado, incluso, como un marcador de lesión endotelial, ya que como el t-PA y PAI-1 son secretados por el endotelio vascular, es posible que la concentración de estos marcadores de función fibrinolítica aumente en respuesta a una lesión del endotelio vascular, incluso en individuos asintomáticos<sup>19</sup>. Hemos encontrado una correlación positiva entre el diámetro de la aurícula izquierda y la concentración de t-PA antigénico. Sin embargo, no se encontraron correlaciones significativas, como sería esperable entre otros marcadores hematológicos, como el PAI-1 o el dímero-D y las variables ecocardiográficas estudiadas.

Se evaluó el efecto del inicio del tratamiento anticoagulante, observando una disminución significativa en la concentración de t-PA y PAI-1, así como un incremento de los títulos de PAP. Por tanto, el inicio de la anticoagulación se tradujo en una mejoría en la fibrinólisis. Probablemente la disminución de la activación de la coagulación tras la introducción del tratamiento anticoagulante es la responsable del incremento de la capacidad fibrinolítica.

Una limitación del trabajo es el número de pacientes, pero se debe tener en cuenta la dificultad de realizar un estudio prospectivo en pacientes con fibrilación auricular crónica de origen reumático que no hayan recibido tratamiento anticoagulante previo. Además, los exigentes criterios de exclusión utilizados, tendentes a evitar situaciones que puedan modificar los marcadores

de hipercoagulabilidad y de función fibrinolítica analizados, han reducido la muestra estudiada.

En conclusión, en el presente trabajo se presenta una alteración en la función fibrinolítica de los pacientes con fibrilación auricular crónica de origen reumático, debida al incremento en la concentración de PAI-1 sin incremento de la de PAP. En estos pacientes existe un estado protrombótico permanente<sup>6</sup>. Probablemente la acción ejercida por las alteraciones reológicas condicionadas por la arritmia y la constante activación de la coagulación plasmática determinen una lesión endotelial que, junto a la estimulación plaquetaria, condiciona la permanente elevación del PAI-1, con la consecuente situación de hipofibrinólisis. En los marcadores hematológicos estudiados no se detectó, de forma general, una buena correlación con los parámetros ecocardiográficos. Tras 6 meses de tratamiento anticoagulante se observa una mejoría de los parámetros de función fibrinolítica, principalmente debida a la inhibición de la coagulación, que de forma secundaria condiciona la no necesidad de la activación de la fibrinólisis. Estos hallazgos son consistentes con el efecto beneficioso de la anticoagulación en la profilaxis del riesgo embólico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Dunn M, Alexander J, De Silva R, Hildner F. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1989; 95 (Supl): 118-127.
- Yamamoto K, Ikeda U, Seino Y, Mito H, Fujikawa H, Sekiguchi H et al. Coagulation activity is increased in the left atrium of patients with mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 107-112.
- Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978; 28: 973-977.
- Jafri SM, Caceres L, Rosman HS, Ozawa T, Mammen E, Lesch M et al. Activation of the coagulation system in women with mitral stenosis and sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1.217-1.219.
- Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part two: oral anticoagulants. *Circulation* 1994; 89: 1.469-1.480.
- Koefoed BG, Gulløv AL, Petersen P. Prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 1997; 77: 377-381.
- Lip GYH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995; 346: 1.313-1.314.
- Kumagai K, Fukunami M, Ohmori M, Kitabatake A, Kamada T, Hoki N. Increased intracardiovascular clotting in patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 377-380.
- Lip GYH, Lowe GOD, Rumley A, Dunn FG. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J* 1995; 73: 527-533.
- Yamamoto K, Ikeda U, Fukazawa H, Shimada K. Effects of aspirin on the status of thrombin generation in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996; 77: 528-530.
- Yasaka M, Miyatake K, Mitani M, Beppu S, Nagata S, Yamaguchi T et al. Intracardiac mobile thrombus and D-dimer fragment in patients with mitral stenosis. *Br Heart J* 1991; 66: 22-25.
- Kistler JP, Singer DE, Millenson MM, Bauer KA, Gress DR, Barzegar S et al. Effect of low-intensity warfarin anticoagulation on level of activity of the hemostatic system in patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1993; 24: 1.360-1.365.

13. Wiman B. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in plasma: its role in thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1995; 74: 71-76.
14. Peverill RE, Harris G, Gelman J, Gan TE, Harper RW, Smolich JJ. Effect of warfarin on regional left atrial coagulation activity in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1997; 79: 339-343.
15. Lip GYH, Lip PL, Zarifis J, Watson RDS, Bareford D, Lowe GDO et al. Fibrin D-dimer and b-thromboglobulin as markers of thrombogenesis and platelet activation in atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 94: 425-431.
16. Lip GYH, Low G. Fibrinogen and fibrin D-dimer levels in paroxysmal atrial fibrillation: evidence for intermediate elevated levels of intravascular thrombogenesis. *Am Heart J* 1996; 131: 724-730.
17. Mitusch R, Siemens HJ, Garbe M, Wagner T, Sheikadeh A, Diederich KW. Detection of a hypercoagulable state in nonvalvular atrial fibrillation and the effect of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1996; 75: 219-223.
18. Lindgren A, Lindoff C, Norrving B, Astedt B, Johansson BB. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients. *Stroke* 1996; 27: 1.066-1.071.
19. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan DE. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet* 1994; 343: 940-943.
20. Juhan-Vague I, Pyke S, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996; 94: 2.057-2.063.