

Marcadores de hipercoagulabilidad y daño endotelial en pacientes con disfunción sistólica de origen isquémico

Vanessa Roldán Schilling, Francisco Marín Ortuño^a, Javier Pineda Rocamora^a, Vicente E. Climent Payá^a, Juan G. Martínez Martínez^a, Pascual Marco Vera^b, Luis de Teresa Parreño^c y Francisco Sogorb Garri^a

Unidad de Hematología y Servicio de Medicina Interna^a, Hospital de San Vicente, Alicante.
Servicios de Cardiología^a y Hematología^b, Hospital General Universitario de Alicante.

Introducción. En raras ocasiones se indica el tratamiento anticoagulante en pacientes con disfunción sistólica de origen isquémico, en ritmo sinusal. Sin embargo, teóricamente podrían estar presentes los 3 brazos que inician el proceso trombotico (tríada de Virchow): estasis sanguínea, lesión del endotelio y marcadores protrombóticos. El objetivo de nuestro estudio ha sido analizar estos dos últimos brazos.

Pacientes y método. Estudiamos a 82 pacientes con cardiopatía isquémica demostrada, en ritmo sinusal, y se compararon con 32 sujetos controles de similar edad y sexo. El estudio se realizó al menos 3 meses después de un acontecimiento coronario agudo o descompensación hemodinámica. Determinamos la concentración plasmática de factor von Willebrand como marcador de daño endotelial, y de dímero D y fibrinógeno como marcadores protrombóticos. Mediante ecocardiografía definimos como disfunción sistólica una fracción de acortamiento inferior al 29%.

Resultados. Los pacientes con cardiopatía isquémica demostraron valores estadísticamente superiores de factor von Willebrand ($109,2 \pm 31,9\%$ frente a $85,5 \pm 32,6\%$; $p < 0,01$), no así de dímero D ni fibrinógeno. De los 82 pacientes estudiados, 26 cumplieron criterios de disfunción sistólica. Los pacientes con disfunción sistólica tuvieron valores más elevados de dímero D ($0,36 \pm 0,22$ frente a $0,26 \pm 0,10 \mu\text{g/ml}$, $p = 0,04$) y fibrinógeno (386 ± 118 frente a $322 \pm 102 \text{ mg/dl}$, $p = 0,03$), sin diferencias con los valores de factor von Willebrand.

Conclusiones. Los pacientes con cardiopatía isquémica, una vez transcurrido el acontecimiento agudo, presentan datos de daño endotelial, pero no de hipercoagulabilidad. Sin embargo, aquellos con disfunción sistólica presentan un estado hipercoagulable.

Palabras clave: *Infarto de miocardio. Fibrinógeno. Factor von Willebrand. Insuficiencia cardíaca.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1155-1160)

Thrombogenic and Endothelial Damage Markers in Patients with Ischemic Systolic Impairment

Introduction. Anticoagulation is rarely indicated in patients with left ventricular dysfunction who show an increased risk for thromboembolism. In theory, the three arms of the 'Virchow' triad may be present: abnormal blood flow, endothelial damage and prothrombotic markers. The aim of this study was to identify the last two arms.

Patients and method. We studied 82 consecutive patients with demonstrated ischaemic heart disease and sinus rhythm, and compared them with a control group comprised of 32 healthy subjects matched for age and sex. None of the patients had had an acute coronary event or hemodynamic decompensation within the 3 months prior to inclusion in the study. The plasma concentration of von Willebrand factor and fibrin d-dimer and fibrinogen were determined as endothelial damage and prothrombotic markers, respectively. A fractional shortening less than 29% by echography was defined as ventricular systolic dysfunction.

Results. The patients showed significantly higher levels of von Willebrand factor with respect to the control group (109.2 ± 31.9 vs $85.5 \pm 32.6\%$, $p < 0.01$), with no differences in fibrinogen and fibrin d-dimer values. Twenty-six patients fulfilled criteria of left ventricular systolic dysfunction. Patients with left ventricular dysfunction showed higher fibrinogen (386 ± 118 vs $322 \pm 102 \text{ mg/dl}$, $p = 0.03$) and fibrin d-dimer (0.36 ± 0.22 vs $0.26 \pm 0.10 \mu\text{g/ml}$; $p = 0.04$) levels, with no differences in von Willebrand factor levels.

Conclusions. After acute coronary events, patients with ischaemic heart disease show markers of endothelial damage. However, patients with left ventricular dysfunction show a hypercoagulable state.

Key words: *Myocardial infarction. Fibrinogen. Von Willebrand factor. Heart failure.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1155-1160)

Correspondencia: Dr. F. Marín Ortuño.
Servicio de Cardiología. Hospital General
Universitario de Alicante.
Pintor Baeza, s/n. 03002 Alicante.
Correo electrónico: fr.marin@coma.es

Recibido el 16 de noviembre de 2000.
Aceptado para su publicación el 16 de marzo de 2001.

INTRODUCCIÓN

Los episodios tromboembólicos son complicaciones frecuentes de pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, siendo la fracción de eyección el factor predictivo independiente más importante en pacientes que

han sufrido un infarto agudo de miocardio¹. Mientras que ha sido demostrada la importancia del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina² y de la espirolactona³ en el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca, principalmente aquellos con dilatación del ventrículo izquierdo y con disfunción sistólica (DS), apenas se ha incidido en la necesidad del tratamiento anticoagulante. Hasta la actualidad no existe ningún ensayo clínico publicado que ponga de manifiesto la conveniencia de anticoagular o no a estos pacientes. Por otro lado, las cifras de la incidencia de episodios tromboembólicos que se barajan son también contradictorias, cifrándose entre el 2 y 3%^{4,5} en la mayoría de los estudios, pero pueden alcanzar una frecuencia del 80%⁶, ya que muchos de los episodios pasan desapercibidos. Esto plantea la posibilidad de que estos pacientes formen un grupo de alto riesgo embólico⁷, a pesar de que actualmente no se recomienda de forma generalizada el uso de anticoagulantes orales en la insuficiencia cardíaca^{8,9}.

En términos fisiopatológicos, en el proceso trombótico se han implicado una serie de factores, clásicamente resumidos en la triada de Virchow: *a*) estasis y alteración en el flujo sanguíneo; *b*) lesión del endotelio, y *c*) marcadores protrombóticos. Parece claro que los pacientes con DS participan del primer brazo, ya que la dilatación de las cámaras y la disminución de la contractilidad condicionan tanto la estasis sanguínea como alteraciones en el flujo¹⁰. El objetivo del presente trabajo ha sido demostrar un estado protrombótico y/o daño endotelial en pacientes con DS de origen isquémico en ritmo sinusal, en un intento de completar los tres brazos. Previamente, nuestro grupo ha demostrado un estado de hipofibrinólisis en pacientes con miocardiopatía dilatada¹¹.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se incluyeron 82 pacientes consecutivos (80 varones y 2 mujeres, de $49,1 \pm 7,2$ años de edad) con cardiopatía isquémica demostrada, en ritmo sinusal, atendidos en una consulta externa hospitalaria de prevención secundaria de enfermedad coronaria. Todos los pacientes se encontraban estables desde el punto de vista hemodinámico. Así mismo, se seleccionó un grupo control compuesto por 32 sujetos sanos, de similar edad y sexo.

Los criterios de exclusión fueron: *a*) edad superior a 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*) haber recibido tratamiento anticoagulante en el último año; *f*) angina, inestabilidad hemodinámica o deterioro de la clase funcional en los 3 meses previos al estudio; *g*) infarto de miocardio o revascularización

coronaria en el año previo al estudio; *g*) fibrilación auricular crónica o paroxística, y *h*) valvulopatía con severidad superior a ligera.

Métodos

Estudios analíticos

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 mol/l de concentración final) por personal especializado. 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.

Como marcador de daño endotelial determinamos la concentración plasmática de factor von Willebrand (VW), mediante técnica inmunológica automatizada en coagulómetro STA4 (LIA-VW test, Boehringer-Manheim, Alemania). Como marcadores protrombóticos se analizaron los valores plasmáticos de fibrinógeno (FIB), según método von Claus (Boehringer-Manheim, Alemania) y de dímero D (DD), por técnica inmunológica (LIA-DD test, Boehringer-Manheim, Alemania), ambos de forma automatizada en coagulómetro STA4.

Estudio ecocardiográfico

Se practicó un estudio ecocardiográfico estándar completo (Sonos 2500, Hewlett Packard, EEUU) con análisis en modos M y bidimensional, determinándose el diámetro diastólico ventricular izquierdo (DDVI), diámetro de la aurícula izquierda y fracción de acortamiento (FAC). Se calculó la fracción de eyección por medio del método de área-longitud. También se analizó la existencia de anomalías estructurales cardíacas o valvulares. Mediante Doppler color se valoró la presencia de valvulopatía significativa. Debido a que 12 pacientes no presentaban una suficiente calidad de imagen para la adecuada delimitación del endocardio, no se pudo calcular en ellos la fracción de eyección. Por ello, con el objeto de que estos pacientes no fueran excluidos del análisis utilizamos la FAC para identificar aquellos pacientes con disfunción sistólica. Definimos como DS cuando la FAC era < 29%.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan mediante media \pm desviación estándar. El análisis estadístico se realizó mediante pruebas paramétricas (t de Student y χ^2). La correlación entre variables cuantitativas se realizó por la prueba de Pearson. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como significativo.

TABLA 1. Resumen de los datos demográficos, clínicos y ecocardiográficos del grupo de pacientes estudios

	DS (26)	No DS (56)	p
Datos demográficos			
Edad	52 ± 9	49 ± 6	ns
Sexo	25 V y 1 M	55 V y 1 M	ns
Datos clínicos			
Diabetes	9	3	< 0,01
Hipertensión	11	18	ns
Tabaquismo	6	10	ns
Dislipemia	18	34	ns
Infarto de miocardio	25	52	ns
Angina inestable	15	17	ns
Nuevo infarto	8	4	ns
Angioplastia percutánea	3	14	ns
Cirugía coronaria	4	6	ns
Accidente cerebrovascular	2	0	ns
Datos ecocardiográficos			
Diámetro diastólico (mm)	60,7 ± 8,3	48,0 ± 3,7	< 0,01
Fracción de eyección (%)	40,0 ± 14,9	62,0 ± 9,9	< 0,01
Fracción de acortamiento (%)	23,0 ± 7,9	31,0 ± 6,8	< 0,01
Aurícula izquierda (mm)	39,0 ± 5,0	34,5 ± 8,8	< 0,05
Aneurisma ventricular (n)	3	1	ns

RESULTADOS

De los 82 pacientes estudiados, 26 cumplieron criterios de DS. Los datos demográficos, clínicos y ecocardiográficos de los pacientes se resumen en la tabla 1. En el subgrupo de pacientes con DS, 15 habían presentado clínica de insuficiencia cardíaca y todos ellos se encontraban en el momento de realizar el estudio en clase funcional I o II de la NYHA. En el subgrupo sin DS, sólo 6 pacientes habían presentado insuficiencia cardíaca en algún momento de su evolución. En ningún paciente se evidenciaron trombos intracavitarios en la ecocardiografía transtorácica. De los pacientes estudiados, 79 recibían tratamiento antiagregante. Así mismo, 49 de los 52 pacientes con dislipemia estaban en tratamiento continuado con estatinas.

Respecto al grupo control, ninguno de los sujetos estudiados tenía antecedentes de cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular. Tenían hábito tabáquico 12 de ellos, ocho eran hipertensos y 13 presentaban dislipemia. Ninguno era diabético.

El global de los pacientes con cardiopatía isquémica evidenció unos valores estadísticamente superiores de VW (109,2 ± 31,9 frente a 85,5 ± 32,6; p < 0,01) respecto al grupo control, pero no de DD ni FIB (tabla 2). La comparación entre los marcadores trombóticos en los pacientes con cardiopatía isquémica, según la presencia o no de DS, se refleja en la tabla 3. Los pacientes con DS presentaron valores superiores de DD y FIB (p < 0,05).

Encontramos una correlación positiva entre el VW y DD y el DDVI (r: 0,27; p < 0,05 y r: 0,28; p < 0,05,

TABLA 2. Comparación de los valores hemostáticos entre pacientes y controles

	VW (%)	DD (mcg/ml)	FIB (mg/dl)
Pacientes (n = 82)	109,2 ± 31,9	0,26 ± 0,11	333 ± 114
Controles (n = 32)	85,5 ± 32,6	0,25 ± 0,05	299 ± 59
p	< 0,01	ns	ns

DD: dímero D; FIB: fibrinógeno; VW: factor von Willbrand

TABLA 3. Valores hemostáticos del grupo de pacientes, según la presencia o no de disfunción sistólica

	VW (%)	DD (µg/ml)	FIB (mg/dl)
Disfunción sistólica (n = 26)			
	120,0 ± 29,9	0,36 ± 0,22	386 ± 118
No disfunción sistólica (n = 56)			
	105,8 ± 31,7	0,26 ± 0,10	322 ± 102
p	0,055	0,04	0,03

DD: dímero D; FIB: fibrinógeno; VW: factor von Willbrand

respectivamente), y una correlación negativa entre el DD y la FAC (r: -0,20; p < 0,05) (figs. 1-3).

No hubo ninguna asociación entre los factores de riesgo cardiovascular o presencia de aneurisma ventricular y los marcadores hemostáticos, aunque sí se encontró una asociación entre la presencia de diabetes y la DS (p < 0,01). Los valores hemostáticos no pusieron de manifiesto una correlación significativa con el diámetro auricular izquierdo.

DISCUSIÓN

Se ha cifrado que existe un incremento del 18% de riesgo embólico por cada 5% de reducción de la fracción de eyección¹¹ en pacientes con DS del ventrículo izquierdo, por lo que el riesgo tromboembólico en estos pacientes es un aspecto a tener en cuenta. Sin embargo, en la mayoría de los estudios clínicos sobre insuficiencia cardíaca, los episodios tromboembólicos son objetivos secundarios si se comparan con la mortalidad o el reingreso¹⁰. Dicha infraestimación del problema ha repercutido en la indicación del tratamiento anticoagulante de estos pacientes, y en la actualidad no está recomendado en pacientes en ritmo sinusal, sin episodio tromboembólico previo u otro factor de riesgo^{8,9}.

Al igual que en la fibrilación auricular crónica, la dilatación del ventrículo izquierdo con DS parece participar de los tres aspectos fisiopatológicos del proceso trombótico. En el caso de la fibrilación auricular se resumen en: a) disminución del gasto cardíaco y estasis en la orejuela¹²; b) alteraciones en el endotelio¹³, y c) alteraciones hemostáticas^{14,15}. Se puede observar cómo la presencia de insuficiencia cardíaca y fracción eyección

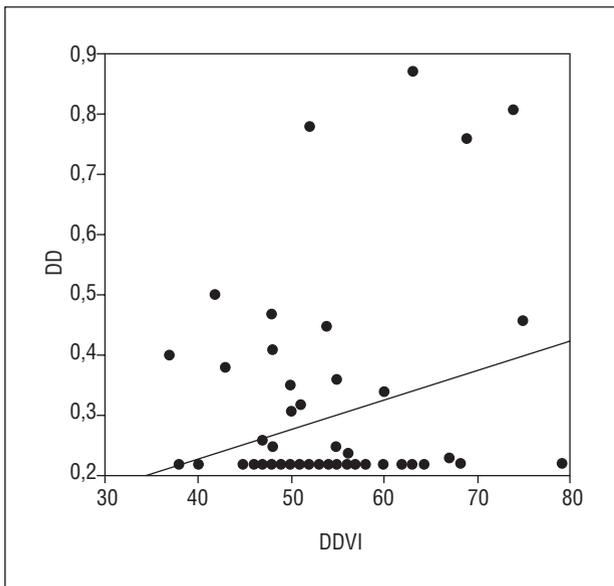


Fig. 1. Se observa una correlación estadísticamente significativa, aunque débil, entre los valores de dímero D (DD) y el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI), $r: 0,28; p < 0,05$.

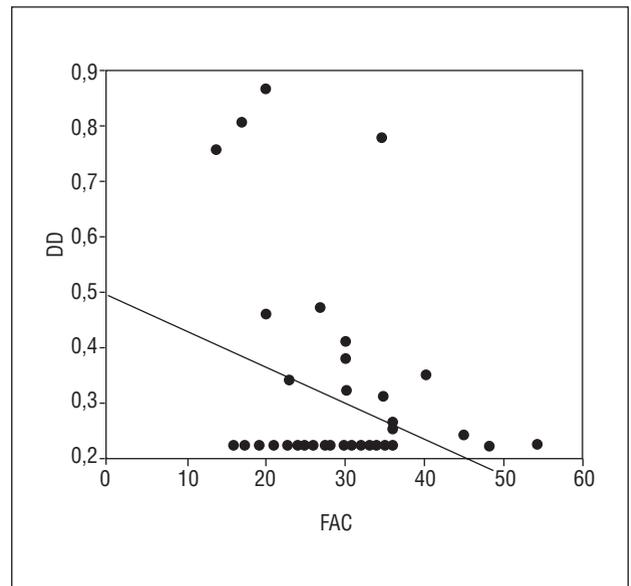


Fig. 3. Se aprecia una correlación negativa entre la concentración de dímero D (DD) y la fracción de acortamiento (FAC), $r: -0,20, p < 0,05$.

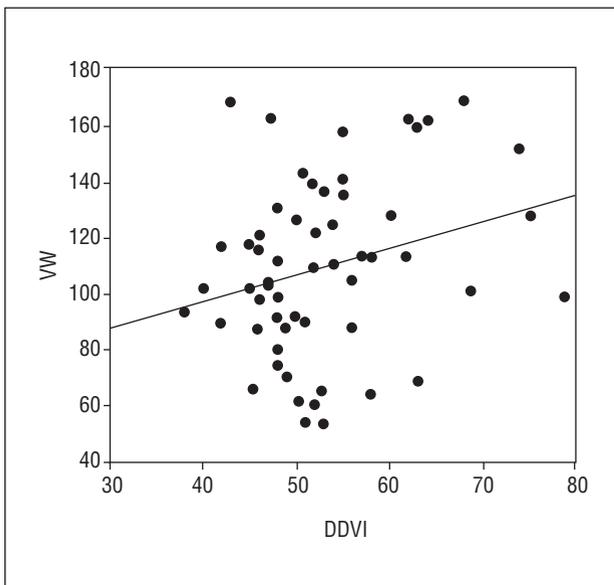


Fig. 2. Se observa una correlación significativa, aunque igualmente débil, entre los valores del factor von Willebrand (VWF) y el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI), $r: 0,27, p < 0,05$.

ción deprimida constituyen factores de riesgo trombótico independientes en la fibrilación auricular crónica¹⁶. Por otra parte, se ha reconocido que la fibrilación auricular constituye un marcador de riesgo en los pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁷.

De igual modo, los pacientes con dilatación del ventrículo izquierdo y DS podrían participar de los mismos mecanismos fisiopatológicos. El deterioro de la contractilidad y la dilatación de las cavidades contribuyen a una alteración en el flujo, que puede predispo-

ner a la formación de un trombo y la consecuente embolización¹⁸. Este fenómeno *per se* podría generar un estado de hipercoagulabilidad, como ya se ha observado en aquellos pacientes con fibrilación auricular que presentan trombos en la orejuela¹⁹. Por otro lado, nuestro grupo ha comprobado que, incluso en pacientes con estenosis mitral en ritmo sinusal, se produce una activación de la coagulación, lo que sugiere que la dilatación auricular genera una situación de estasis y alteración del flujo, independiente de la existencia o no de fibrilación auricular²⁰.

El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar los otros dos brazos de la clásica triada. Títulos aumentados de FIB pueden incrementar la formación de fibrina y la agregación plaquetaria, y además parecen afectar la viscosidad sanguínea y la agregación de los hematíes. La elevación de los valores plasmáticos de FIB se ha asociado con una mayor morbimortalidad cardiovascular²¹. La concentración de DD refleja fielmente la formación y destrucción de fibrina²². Valores aumentados de DD se encuentran en situaciones donde existe una activación de la coagulación, como la coagulación intravascular diseminada o la trombosis venosa profunda; además, se ha sugerido que concentraciones elevadas de DD podrían predecir acontecimientos coronarios²³. Por otra parte, el VW es un marcador de daño endotelial que se ha asociado tanto a la presencia de enfermedad vascular como a un peor pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica²⁴.

Respecto a los marcadores hemostáticos del presente estudio, los pacientes con DS presentaron valores significativamente más elevados de DD y FIB, aunque no existían entre el global de los pacientes y el grupo control. Estudios previos han demostrado cómo los pa-

cientes con insuficiencia cardíaca presentan títulos más elevados de DD y FIB^{25,26}, concretamente pacientes isquémicos con insuficiencia cardíaca presentaban valores de DD más elevados que aquellos con cardiopatía isquémica sin insuficiencia cardíaca²⁷. Como máxima expresión de estasis parece esperable que se encuentren valores de DD y FIB significativamente más elevados en pacientes coronarios con aneurisma del ventrículo izquierdo respecto a aquellos con un ventrículo normal²⁸. Se ha observado que el valor de DD se correlaciona de forma negativa con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo²⁹. En nuestro caso, el DD correlaciona con la FAC y con el DDVI, lo cual puede reflejar que, a menor contractilidad y mayor dilatación, mayores son las alteraciones reológicas y, por tanto, la activación de la coagulación.

El brazo del daño endotelial se ha estudiado con los valores de VW. Así, el global de nuestros pacientes presentó valores significativamente más elevados de VW respecto al grupo control. Son numerosas las series que demuestran la presencia de daño endotelial en los pacientes con cardiopatía isquémica³⁰, encontrándose una elevación tanto de VW como del activador tisular del plasminógeno³¹⁻³⁴. La mayor elevación del VW se ha descrito en aquellos pacientes isquémicos con aneurisma de ventrículo izquierdo, lo que podría reflejar que la zona aneurismática tiene un mayor daño endotelial y que, por otra parte, la formación de los aneurismas es más frecuente en aquellos pacientes con cardiopatía isquémica más severa²⁸. En nuestro caso, las diferencias de los valores de VW entre pacientes con DS y sin ella estaban en el límite de la significación estadística. No obstante, la correlación entre el DDVI y la concentración del VW hace pensar que a mayor dilatación, mayor daño endotelial, hecho también descrito previamente en pacientes con aneurisma ventricular²⁸. La baja incidencia de aneurisma ventricular izquierdo probablemente ha influido en que en nuestra serie no hubiera diferencias significativas en este subgrupo.

Debemos de reseñar que, si bien las diferencias en los parámetros estudiados fueron estadísticamente significativas, la debilidad en los coeficientes de correlación y la importante dispersión de los valores invita a tomar con cautela los datos presentados. Así, aunque desde el punto fisiopatológico en los pacientes con DS parecen cumplirse los tres brazos de la triada de Virchow (alteraciones en el flujo sanguíneo, en la pared del vaso y en los constituyentes sanguíneos), lo cual sugeriría un efecto beneficioso del tratamiento anticoagulante prolongado, resultados preliminares del estudio HELAS (Heart Failure Long Term Antithrombotic Study) y de Guazzoti et al, presentados ambos recientemente^{35,36}, no conceden tal beneficio en la evolución de los pacientes. Por tanto, aunque en estos pacientes se detecta una activación de la coagulación, que incluso parece mejorar al introducir el tratamiento

anticoagulante, con la reducción de los marcadores hemostáticos^{25,28}, dicho tratamiento no ha demostrado una reducción de la morbimortalidad de estos pacientes, pudiendo por otro lado verse incrementadas las complicaciones hemorrágicas^{4,5,37}. Haciendo un símil con la fibrilación auricular, serían necesarios estudios para identificar dentro de los pacientes con insuficiencia cardíaca, cuales serían los portadores de un número de factores de riesgo tales que los haga subsidiarios de recibir tratamiento anticoagulante.

AGRADECIMIENTOS

Debemos agradecer a D. José Llorca su ayuda en el procesamiento técnico de las muestras y a Dña. Maria Dolores Pérez, Dña. Carmen Giménez y Dña. Sara Molina su colaboración en la extracción de las muestras de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251-257.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA Basta L, Brown EJ, Cuddy TE et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
- Baker DW, Wright RF. Management of heart failure. IV. Anticoagulation for patients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994; 272: 1614-1618.
- Cioffi G, Pozzoli M, Forni G, Franchini M, Opasich C, Cobelli F et al. Systemic thromboembolism in chronic heart failure. A prospective study in 406 patients. *Eur Heart J* 1996; 17: 1381-1389.
- Kyrle PA, Korninger C, Grössinger H, Glogar D, Lechner K, Niessner H et al. Prevention of arterial and pulmonary embolism by oral anticoagulants in patients with dilated cardiomyopathy. *Thromb Haemost* 1985; 54: 521-523.
- Davis CJ, Gurbel PA, Gattis WA, Fuzaylov SY, Nair GV, O'Connor CM et al. Hemostatic abnormalities in patients with congestive heart failure: diagnostic significance and clinical challenge. *Int J Cardiol* 2000; 75: 15-21.
- Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 2-31.
- Heras M, Fernández Ortíz A, Gómez Guindal JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez Gómez F et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 801-820.
- Lip GYH, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1424-1426.
- Fernández P, Marín F, Marco P, Roldán V, García MC, Martínez JG et al. Estudio del sistema fibrinolítico en pacientes con miocardiopatía dilatada. *Sangre* 1996; 41: 351-355.
- Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, Werner JA, Holly AN. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Heart J* 1979; 98: 742-751.

13. Shirani J, Alaedini J. Structural remodeling of the left atrial appendage in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: implications for thrombus formation, systemic embolism, and assessment by transesophageal echocardiography. *Cardiovas Pathol* 2000; 9: 95-101.
14. Lip GYH. Does atrial fibrillation confer a hypercoagulable state? *Lancet* 1995; 346: 1313-1314.
15. Roldán V, Marín F, Marco P, Martínez JG, Calatayud R, Sogorb F. Hypofibrinolysis in atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 136: 956-960.
16. Atrial fibrillation investigators. Risk factor for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
17. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increase risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695-703.
18. Lapeyre AC III, Steele PM, Kazmier FJ, Chesebro JH, Vlietstra RE, Fuster V. Systemic embolism in chronic left ventricular aneurysm: incidence and the role of anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 534-538.
19. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, Davies JA. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997; 77: 407-411.
20. Marín F, Roldán V, Monmeneu JV, Bodí V, Fernández C, García de Burgos F et al. Prothrombotic state and elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in mitral stenosis with and without atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 862-864.
21. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-963.
22. Lip GYP, Lowe GDO. Fibrin D-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis? *Clin Sci* 1995; 89: 205-214.
23. Lowe GDO, Yarnell JWG, Sweetnam PM, Rumley A, Thomas HF, Elwood PC. Fibrin D-dimer, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and the risk of major ischaemic heart disease in the Caerphilly study. *Thromb Haemost* 1998; 79: 129-133.
24. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, Van de Loo JCW, and ECAT study group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-641.
25. Jafri SM, Mammen EF, Masura J, Goldstein S. Effects of warfarin on markers of hypercoagulability in patients with heart failure. *Am Heart J* 1997; 134: 27-36.
26. Cooke GE, Eaton GM, Whitby G, Kennedy RA, Binkley PF, Moeschberger ML et al. Plasma atherogenic markers in congestive heart failure and posttransplant (heart) patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 509-516.
27. Jafri SM, Ozawa T, Mammen E, Levine TB, Johnson C, Goldstein S. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1993; 14: 205-212.
28. Lip GYH, Lowe GDO, Metcalfe MJ, Rumley A, Dunn FG. Effects on warfarin therapy on plasma fibrinogen, von Willebrand factor, and fibrin D-dimer in left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease with and without aneurysm. *Am J Cardiol* 1995; 76: 453-458.
29. Yamamoto K, Ikeda U, Fukazawa H, Mitsuhashi T, Sekiguchi H, Shimada K. Left ventricular function and coagulation activity in healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 921-923.
30. Koenig W. Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 1998; (Supl C): 39-43.
31. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, Van de Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-641.
32. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. Von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, and dehydroepiandrosterone sulphate predict cardiovascular death in a 10 year follow up of survivors of acute myocardial infarction. *Heart* 1998; 80: 334-337.
33. Fernández P, Marín F, Marco P, Luján J. Activador tisular del plasminógeno como factor pronóstico en pacientes con infarto de miocardio. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 215-217.
34. Juhán-Vague I, Pyke SDM, 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: 2057-2063.
35. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Toutouzas PK. For the HELAS investigators. Interim results of HELAS (Heart failure Long-term Antithrombotic Study). *Eur Heart J* 2000; 21: 297.
36. Guazzoti G, Capomolla S, Febo O, Caporotondi A, Gnemmi M, Mortara A et al. Can anticoagulant therapy modify the rates of the thromboembolic events and death in patients with chronic heart failure and sinus rhythm. *Eur Heart J* 2000; 21: 296.
37. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Supl VI): 94-101.