ORIGINAL

Valor pronóstico de la concentración del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina y del polimorfismo C1040T en el infarto agudo de miocardio tratado con fibrinólisis

F.J. González^{a,*}, J.M. Caturla^a, M. Fernández^a, R. Carrasco^a, P. Marco^b, J. Sánchez^c y S. Benlloch^d

^aServicio de Medicina Intensiva, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^bServicio de Hematología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^cServicio de Medicina Preventiva, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^dSistema Nacional de Salud, Instituto de Salud Carlos III, FIS 01/3080, Madrid, España

Recibido el 1 de septiembre de 2009; aceptado el 1 de mayo de 2010

PALABRAS CLAVE

Enfermedad coronaria;
Fibrinólisis;
Infarto agudo de miocardio;
Inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina

Resumen

Objetivos: Analizar el valor pronóstico del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI) y del polimorfismo C1040T en el infarto agudo de miocardio (IAM) fibrinolizado. Analizar la influencia del polimorfismo C1040T en la concentración plasmática del TAFI.

Diseño: Estudio observacional prospectivo, desde noviembre 2003 hasta noviembre 2005. Seguimiento 3 meses.

Ambito: Servicio de medicina intensiva de hospital universitario.

Pacientes: Cincuenta y tres pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación persistente del ST fibrinolizado. Grupo control de 53 sujetos biológicamente similares.

Intervenciones: Ninguna.

Variables de interés: Características basales; frecuencia del genotipo salvaje (Thr325Thr) y de los correspondientes a la mutación (Thr325Ile y Ile325Ile); concentración de TAFI a las 6 h, 34 h, 48 h y 3 meses; fracción eyección ventricular; Killip-Kimball; reperfusión; recurrencia isquémica; muerte.

Resultados: Las características biológicas no se relacionaron con la concentración de TAFI, que fue significativamente superior en el infarto ($p < 0,01$) y en la mutación ($p < 0,01$). Esta en homocigosis (Ile325Ile) fue significativamente más frecuente en el infarto ($p < 0,01$). La reperfusión asoció significativamente menores: índice de masa corporal ($p = 0,02$. OR 0,22. IC95%), fracción de eyección ($p = 0,004$. OR 0,91. IC95%), trigliceridemia ($p = 0,01$. OR 1,02. IC95%) y colesterolemia ($p = 0,001$. OR 0,84. IC95%). La mutación se asoció a un descenso significativo del TAFI antigénico y TAFI funcional post-fibrinólisis ($p = 0,01$) y

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javigr70@mixmail.com (F.J. González).

KEYWORDS

Coronary disease;
Fibrinolysis;
Acute myocardial
infarction;
Thrombin activatable
fibrinolysis inhibitor

($p=0,02$), y a menor frecuencia de reperfusión. La reperfusión asoció un descenso significativo del TAFI antigénico post-fibrinólisis ($p=0,02$). La recurrencia asoció un TAFI antigénico post-fibrinólisis significativamente superior ($p=0,05$. OR 0,84. IC95%). Ésta fue más frecuente en la mutación.

Conclusiones: Un nivel elevado de TAFI asocia peor pronóstico en cuanto a reperfusión y recurrencia en el IAM fibrinolizado. La mutación en homocigosis presenta mayor frecuencia en el infarto. El genotipo salvaje se asocia a un mejor pronóstico. Los portadores de mutación se asocian a una mayor expresión de TAFI.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Prognosis value of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor concentration and C1040T polymorphism in acute myocardial infarction treated with fibrinolysis

Abstract

Objective: To analyze the prognostic value of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and C1040T polymorphism in acute myocardial infarction treated with fibrinolysis. To analyze C1040T polymorphism influence on its plasma level.

Design: An observational, prospective study performed from November 2003 to November 2005 and with a 3 month follow-up.

Setting: Intensive Medicine Service from a university-affiliated teaching hospital.

Patients: A total of 53 patients with acute myocardial infarction with persistent ST segment elevation treated with the same fibrinolytic therapy. A control group of 53 biologically similar subjects was included.

Interventions: None.

Main measurements: Baseline characteristics; frequency of wild-type genotype (Thr325Thr) and of those corresponding to the mutation (Thr325Lle and Lle325lle), TAFI levels at 6 h, 34 h and 3 months post-fibrinolysis; ejection fraction; Killip-Kimball; reperfusion; ischemic recurrence; death.

Results: No relationship was found between biological features and TAFI concentration. The latter was significantly higher in infarct patients ($p<0.01$) and in the mutation group ($p<0.01$). The homozygotic mutation (lle325lle) was significantly higher in infarct patients ($p<0.01$). Reperfusion was significantly associated with lower body mass index ($p=0.02$. OR 0.22. 95% CI), ejection fraction ($p=0.004$. OR 0.91. 95% CI), triglyceride level ($p=0.01$. OR 1.02. 95% CI) and cholesterol levels ($p=0.001$. OR=0.84. 95% CI). Mutation was associated to a significant fall in post-fibrinolysis concentration TAFI antigen and functional TAFI ($p=0.01$) and ($p=0.02$), and lower frequency of reperfusion. Reperfusion was associated with a significant post-fibrinolysis reduction in the level of TAFI antigen ($p=0.02$). Recurrence was associated to a significantly higher post-fibrinolysis level ($p=0.05$. OR=0.84. 95% CI). This was more frequent in mutation. Post-fibrinolysis TAFI antigen concentration was significantly lower in non-recurrence patients ($p=0.028$. OR=1.03. 95% CI).

Conclusions: A higher concentration of TAFI is associated to a worse prognosis in reperfusion and recurrence in acute myocardial infarction treated with fibrinolysis. Homozygotic mutation was more frequent in myocardial infarction patients. Wild genotype is associated to a better prognosis. Mutation is associated to a higher expression of TAFI.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La efectividad del tratamiento fibrinolítico (TFL) en el infarto agudo de miocardio con elevación persistente del segmento ST (IAMCEST) depende fundamentalmente de su precoz administración. La reperfusión miocárdica se obtiene en el 50% de los casos aproximadamente, siendo la reoclusión coronaria frecuente y asociándose a una alta morbi-mortalidad¹⁻⁴. Un probable mecanismo implicado en la resistencia a la fibrinólisis farmacológica depende de la acción del TAFI, que inhibe la fibrinólisis mediante la

eliminación de residuos de lisina de la fibrina, impidiendo la unión del plasminógeno al coágulo⁵.

Los polimorfismos son consecuencia directa de la variación en la secuencia del ADN por errores en la replicación y reparación, mantenidos evolutivamente y con una prevalencia superior al 1%. Aisladamente su efecto funcional es poco significativo, pero determinan la susceptibilidad genética para desarrollar enfermedad. La concentración plasmática del TAFI depende principalmente de factores genéticos⁶, habiendo sido identificados numerosos polimorfismos en su gen con clara relación con su concentración

Figura 1 Organización genómica del gen del TAFI y localización de los polimorfismos. El gen humano del TAFI consiste en 11 exones (1, 2, 3A, 3B, 4-10) distribuidos a lo largo de aproximadamente 48 kb de DNA genómico. Se muestran bloqueadas las líneas entre los exones y los intrones. Se han identificado 16 polimorfismos de único nucleótido en el gen del TAFI en la población humana, de los cuales 10 estaban en la región lateral-5', 3 en las regiones codificadoras y 3 en la región lateral-3' (correspondiente a la región 3'-UTR del mRNA de transcripción del TAFI). De los polimorfismos en la región colaboradora, 2 resultan en sustituciones de aminoácidos y 1 en una mutación silente. En el polimorfismo C1040T, localizado en el exón 9, la sustitución del nucleótido citosina por timidina en la posición 1040 del DNA resulta en la sustitución del aminoácido Thr por Ile en la posición 325 del péptido, con la posibilidad de 3 genotipos: C1040C, C1040T, T1040T o Thr325Thr, Thr325Ile, Ile325Ile, respectivamente.

plasmática⁷ (fig. 1). Entre estos destaca el polimorfismo C1040T, localizado en el exón 9, en el que la sustitución del nucleótido citosina por timidina en la posición 1040 del DNA resulta en la sustitución del aminoácido Treonina (Thr) por Isoleucina (Ile) en la posición 325 del péptido, con la posibilidad de 3 genotipos: C1040C (genotipo salvaje o no mutado), C1040T (genotipo heterocigoto para la mutación), T1040T (genotipo homocigoto para la mutación) o Thr325Thr, Thr325Ile, Ile325Ile, respectivamente (fig. 1). Se ha sugerido que la variante Ile325Ile se asocia a una concentración superior y a una actividad antifibrinolítica in vitro más intensa⁸.

En base a su acción, se considera que el TAFI y los mecanismos genéticos que regulan su expresión pueden desempeñar un papel importante en la fisiopatología de procesos tales como el IAM, el accidente vascular cerebral y la trombosis venosa profunda^{9,10}. Asimismo, una concentración plasmática de TAFI elevada y mantenida puede favorecer la resistencia del trombo al TFL, su persistencia e incluso su progresión; favoreciendo además la ineficacia del tratamiento coadyuvante con heparina y antiagregantes plaquetarios y colocando al paciente en una situación de mayor riesgo de recurrencia isquémica y muerte. La identificación de este riesgo en base a la concentración de TAFI y/o un determinado perfil genético podría conducir a la selección de modalidades terapéuticas más apropiadas a cada paciente, excluyéndose los fármacos con escaso o nulo rendimiento terapéutico, así como sus potenciales efectos adversos.

Pacientes y método

Se incluyeron de forma consecutiva desde noviembre de 2003 hasta noviembre de 2005 53 pacientes, 4 mujeres y 49

hombres, caucásicos del área mediterránea, ingresados en la Unidad Coronaria del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario de Alicante con el diagnóstico de IAMCEST. Se incluyeron en el estudio como grupo control 53 sujetos de características similares. El tiempo de evolución contabilizado desde el comienzo del dolor fue inferior a 3 h. Todos los pacientes cumplían criterios para recibir TFL según las guías de actuación clínica de la ACC/AHA¹¹. Fueron criterios de exclusión: Edad ≤ 18 a. o ≥ 75 a.; insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min; shock cardiogénico; antecedentes de IAM o de procedimientos de revascularización coronaria por cirugía o angioplastia en el último año; tratamiento anticoagulante, antiagregante o antiinflamatorio previo; alteraciones conocidas de la coagulación; enfermedad infecciosa, neoplasia o proceso autoinmune activo; diabetes mellitus; gestación; sospecha de síndrome aórtico agudo; ictus hemorrágico; ictus isquémico ≤ 3 meses; historia de trombosis venosa o de tromboembolismo.

Todos los pacientes fueron informados de los objetivos del estudio, siendo necesaria la firma del consentimiento informado para su inclusión. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario de Alicante.

Previamente a la administración del TFL, y en ausencia de contraindicaciones, se administró por vía oral una dosis inicial de carga de 300 mg de AAS o 150 mg de clopidogrel, y como dosis de mantenimiento 100 mg o 75 mg, respectivamente, según si los pacientes presentaban o no, alergia o intolerancia gastrointestinal al AAS. Se implantaron 2 vías venosas de acceso periférico. El dolor se controló con cloruro mórfico iv y la tensión arterial con nitroglicerina iv y/o betabloqueantes. Tras la administración de 30 mg de enoxaparina iv se administró como TFL tenecteplase por vía intravenosa en bolo según protocolo relacionado con el peso

corporal (<60 kg: 30 mg; 60–70 kg: 35 mg; >70–80 kg: 40 mg; >80–90 kg: 45 mg; >90 kg: 50 mg). Posteriormente y durante 7 días se mantuvo anticoagulación con enoxaparina (1 mg/kg cada 12 h por vía subcutánea).

Se registraron edad, sexo, raza, e índice de masa corporal (IMC) en kg/m². La anamnesis incluyó antecedentes personales y familiares de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes mellitus, obesidad, trombosis venosa, enfermedad cerebral vascular, insuficiencia renal, EPOC, enfermedad hepatocelular, tabaquismo, enolismo, consumo de drogas y tratamiento farmacológico habitual. La evaluación del IAM incluyó examen clínico y situación según la clasificación de Killip y Kimball, medición no invasiva de la tensión arterial, electrocardiograma de 12 derivaciones +V3R–V4R, radiografía de tórax, y ecocardiograma transtorácico. La existencia de reperfusión miocárdica post-TFL se estableció en base al descenso del sumatorio del segmento ST $\geq 50\%$ en los trazados electrocardiográficos seriados durante los primeros 90 min., contabilizados a partir de la administración del tenecteplase y sin conocer los resultados de los valores de los factores estudiados. Los pacientes fueron controlados en su evolución de los primeros 3 meses, evaluándose la recurrencia isquémica y la mortalidad. Las muestras de sangre se obtuvieron de la vena mediana basilica sin trauma ni estasis, siendo anticoaguladas con citrato sódico. Tras la obtención del plasma y su identificación, se congelaron a -40°C hasta su posterior análisis, realizado en los primeros 30 días tras su obtención. El TAFI se determinó al ingreso, 6 h, 34 h, 48 h y 3 meses. Las formas de TAFI determinadas fueron TAFI antigénico (TAFIA) que corresponde a la forma que circula en plasma como procarboxipeptidasa B y TAFI funcional (TAFIF) o carboxipeptidasa U, que es la forma activa y se genera durante la coagulación. TAFIA se midió sobre plasma pobre en plaquetas por técnica de ELISA (enzima-inmunoensayo American Diagnostica EE.UU.), fase sólida en placas sensibilizadas con un anticuerpo monoclonal de ratón contra el TAFI humano. La determinación de TAFIF se realizó mediante una técnica funcional que activa el TAFI plasmático con trombomodulina (Actichrome TAFI, American Diagnostica EE.UU.).

Se determinó la presencia del polimorfismo C1040T según la técnica previamente descrita¹².

En el análisis estadístico se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para la verificación del tipo de distribución de las variables. En el caso de paramétrica se utilizó la media y la desviación estándar y en el de no paramétrica la mediana y los percentiles 25 y 75. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó la prueba de la Ji cuadrado, y para las cuantitativas la prueba de la *t*-Student o de la U de Mann-Whitney; dependiendo de si estas seguían una distribución paramétrica o no respectivamente. Para cuantificar la magnitud de la asociación entre variables se calculó la odds ratio con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Con las variables que mostraron significación estadística en el análisis bivalente se realizó un multivariante del tipo regresión logística no condicional. Para evaluar la existencia de diferencias a lo largo del tiempo en los niveles plasmáticos del TAFI se utilizó la prueba del ANOVA para las variables con distribución paramétrica, y la prueba de Friedman para las variables con distribución no paramétrica. El nivel de significación estadística utilizado en

los contrastes de hipótesis comentados anteriormente fue $p < 0,05$. El análisis de datos se realizó con el programa SPSS 10.1 (SPSS, Chicago, IL, USA).

Resultados

El nivel plasmático de TAFIA presentó una variabilidad temporal significativa ($p < 0,01$) (fig. 2). Mostró el nivel más elevado antes de la administración del TFL, objetivándose un descenso significativo a las 6 h ($p < 0,01$), que se mantuvo hasta las 34 h ($p = 0,04$). A las 48 h de evolución el TAFIA ascendió significativamente ($p < 0,01$), manteniéndose a un nivel muy similar a los 3 meses, aún significativamente inferior al inicial ($p = 0,02$). El nivel de TAFIF no presentó esta variación (fig. 3). Con un nivel más elevado pre-TFL, experimentó un descenso significativo a las 6 h ($p = 0,04$), observándose un ascenso a las 34 h, que se mantuvo hasta los 3 meses.

Las características biológicas, los niveles basales de TAFIA y TAFIF, así como la distribución del polimorfismo C1040T en los pacientes y en los controles se muestran en la tabla 1. De los 53 pacientes 20 (38%) eran hipertensos, con un Killip $\leq \text{II}$ en el 76% (40) y un valor medio de FEVI 37 ± 70 ; 40 (76%) presentaron criterios electrocardiográficos de reperfusión miocárdica. A los 3 meses de evolución, del subgrupo de reperfundidos 21 (53%) presentaron recurrencia isquémica; en forma de angina postinfarto 19 (80%) y 2 (20%) en reinfarto. Dos pacientes fueron exitus, un caso por shock cardiogénico y el otro por ictus hemorrágico post-TFL. El nivel de TAFIA fue significativamente superior en el grupo IAM con respecto al grupo control ($p < 0,01$). En cuanto a la

Figura 2 Evolución temporal TAFIA. TAFIA: inhibidor de la fibrinolisis activable por trombina antigénico; cp: concentración plasmática; IC: intervalo de confianza.

la distribución del polimorfismo del gen del TAFI, en el grupo IAM fue más frecuente la mutación en homocigosis (Ile325Ile) con diferencia significativa con respecto al grupo control ($p < 0,01$). La variante Thr325Ile fue más frecuente en el grupo control ($p < 0,01$). No se encontraron diferencias significativas en la distribución del genotipo salvaje entre pacientes y controles.

No hubo diferencias significativas entre los niveles basales de TAFIA y las características de los pacientes (tabla 2). En el grupo de hipercolesterolémicos el TAFIF presentó niveles significativamente superiores ($p = 0,04$) (tabla 2), no encontrándose diferencias relevantes con el resto de variables consideradas.

Figura 3 Evolución temporal TAFIF. TAFIF: inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina funcional; cp: concentración plasmática; IC: intervalo de confianza.

El nivel basal de TAFIA en el grupo de portadores de alguno de los genotipos mutados fue significativamente superior al de los portadores del salvaje ($p < 0,01$) (tabla 3). No se encontraron diferencias significativas con respecto al nivel basal de TAFIF a este respecto.

En el grupo de mutación la concentración de TAFIA a las 6hr fue significativamente superior con respecto al salvaje

Tabla 2 Niveles basales de TAFI según características de los pacientes

	TAFIA (%) m ± DE	p	TAFIF (µg/ml) M (p ₂₅ -p ₇₅)	p
Sexo		0,9		0,5
Hombre	112,2 ± 33,2		14,2 (11,0-34,0)	
Mujer	113,5 ± 30,0		15,8 (12,5-38,9)	
IMC		0,4		0,3
≥ 25 kg/m ²	114,7 ± 29,6		21,0 (12,6-38,2)	
< 25 kg/m ²	103,7 ± 38,6		12,9 (10,9-33,4)	
Tabaquismo		0,2		0,7
Sí	116,6 ± 32,9		14,4 (11,1-36,1)	
No	105,3 ± 31,2		15,0 (10,6-34,3)	
Colesterol total		0,9		0,04
> 220 mg/dl	112,1 ± 40,1		15,6 (11,9-38,8)	
≤ 220 mg/dl	112,6 ± 31,3		10,6 (9,5-12,7)	
HTA		0,6		0,8
Sí	109,5 ± 38,0		15,0 (11,0-39,0)	
No	114,1 ± 29,2		14,2 (11,8-35,3)	
Killip		0,3		0,4
I	111,0 ± 32,6		14,3 (11,0-36,5)	
II	126,1 ± 30,8		29,6 (17,6-38,7)	

DE: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; Killip: situación clínica según la clasificación de Killip y m: media; M: mediana; p₂₅: percentil 25; p₇₅: percentil 75; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina; TAFIA: TAFI antigénico; TAFIF: TAFI funcional.

Tabla 1 Características de los pacientes y del grupo control

	Grupo IAM (n=53)			Grupo control (n=53)			p
	n (%)	m ± DE	M (p ₂₅ -p ₇₅)	n (%)	m ± DE	M (p ₂₅ -p ₇₅)	
Edad		60 ± 10			58 ± 6		0,6
Hombres	49 (92)			45 (85)			0,5
Tabaquismo	33 (62)			30 (57)			0,5
Hipercolesterolemia	16 (30)			18 (34)			0,5
Sobrepeso	17 (32)			20 (38)			0,6
Genotipo Ile325Ile	30 (57)			8 (15)			<0,01
Genotipo Thr325Ile	8 (15)			27 (52)			<0,01
Genotipo Thr325Thr	15 (28)			18 (33)			ns
TAFIAi (%)		116 ± 33,6			73,1 ± 14,7		<0,01
TAFIFi (µg/ml)			31,5 (27,4-34,7)			28,2 (25,6-31,6)	0,3

DE: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; m: media; M: mediana; p₂₅: percentil 25; p₇₅: percentil 25; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina; TAFIAi: TAFI antigénico al ingreso; TAFIFi: TAFI funcional al ingreso.

($p=0,01$). Este último genotipo se asoció a un nivel significativamente superior de TAFIF a las 6 h ($p<0,01$) (tabla 3). El descenso post-TFL de TAFIA y TAFIF fue significativamente superior en los portadores de alguna de las variaciones genotípicas ($p=0,01$) y ($p=0,02$) respectivamente. No se encontraron diferencias significativas entre los niveles basales y a las 6 h de TAFIA y TAFIF en el grupo Thr325Thr (tabla 3).

La relación de las características biológicas de los pacientes y del nivel de TAFI con la respuesta al TFL figuran en la tabla 4. Los pacientes con criterios de reperfusión

presentaron un IMC significativamente menor ($p=0,02$ OR 0,22 IC 95%) con una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) inicial significativamente superior en este grupo ($p=0,004$ OR 0,91 IC95%). Se encontraron diferencias relevantes en los niveles de lípidos. Los triglicéridos presentaron un nivel significativamente superior en el grupo sin criterios de reperfusión ($p=0,01$. OR 1,02. IC 95%). Por otro lado, se objetivaron niveles de colesterol HDL significativamente superiores en los pacientes con criterios de reperfusión ($p=0,001$. OR=0,84. IC95%). El resto de las características biológicas estudiadas no se relacionaron con

Tabla 3 Niveles de TAFI basales y a las 6 h del TFL según genotipo

	Ile325Ile/Thr325Ile (n=34)	Thr325Thr (n=19)	p
	m ± DE	m ± DE	
TAFIAi (%)	123,4 ± 28,7 ^a	91,5 ± 32,4 ^b	0,001
TAFIA6hr.TFL (%)	109,5 ± 23,2 ^a	89,4 ± 28,0 ^b	0,012
	M (p ₂₅ -75)	M (p ₂₅ -75)	
TAFIFi (μg/ml)	14,6 (p ₂₅ 11-p ₇₅ 36) ^c	14,4 (p ₂₅ 11-p ₇₅ 27) ^d	0,5
TAFIF6hr.TFL (μg/ml)	12,9 (p ₂₅ 11-p ₇₅ 22) ^c	14,5 (p ₂₅ 12-p ₇₅ 28) ^d	0,002

DE: desviación estándar; m: media; M: mediana; p₂₅: percentil 25; p₇₅: percentil 75; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina; TAFIA: TAFI antigénico; TAFIF: TAFI funcional; TAFIAi: TAFIA al ingreso; TAFIA6hr.TFL: TAFIA a las 6 h del TFL; TAFIFi: TAFIF al ingreso; TAFIF6hr.TFL: TAFIF a las 6 h del TFL; TFL: tratamiento fibrinolítico; Ile325Ile/Thr325Ile: conjunto de sujetos con mutación; Thr325Thr: Genotipo salvaje.

^aDescenso significativo del TAFIA6hr.TFL en el grupo de pacientes con genotipo mutado (p 0,01).

^bDescenso no significativo del TAFIA6hr.TFL en el grupo de pacientes con genotipo salvaje (p 0,7).

^cDescenso significativo del TAFIF6hr.TFL en el grupo de pacientes con genotipo mutado (p 0,02).

^dSin diferencias significativas entre TAFIFi y TAFIF6hr.TFL en grupo con genotipo salvaje (p 0,7).

Tabla 4 Características de los pacientes, nivel plasmático de TAFI al ingreso y a las 6 h del TFL y reperfusión

	No Reperusión (n=13)	Reperusión (n=40)	p	OR	IC 95%
Edad (años)	62,3 ± 8,4	58 ± 10,6	0,16	1,05	0,98-1,12
IMC (kg/m ²)	30 ± 3,8	27 ± 3,6	0,02	1,22	1,02-1,45
FEVli (%)	45,4 ± 10,4	54,3 ± 8,8	0,004	0,91	0,84-0,98
C-total (mg/dl)	168,8 ± 36,2	179,2 ± 28,4	0,2	0,99	0,97-1,01
C-HDL (mg/dl)	30,9 ± 8,1	37,9 ± 5,1	0,001	0,84	0,75-0,95
C-LDL (mg/dl)	106,9 ± 35,1	117,7 ± 29,5	0,2	0,99	0,97-1
TG (mg/dl)	171,7 ± 65,7	129,3 ± 43	0,01	1,02	1,00-1,03
Ile325Ile/Thr325Ile	9,5 (73%)	23,6 (59%)	0,35	1,88	0,49-7,2
	m ± DE	m ± DE			
TAFIAi (%)	112,3 ± 29,8 ^a	112,6 ± 35,0 ^b	0,97	1	0,98-1,02
TAFIA 6hr.TFL (%)	105,1 ± 28,7 ^a	100, ± 22,3 ^b	0,78	0,99	0,97-1,02
	M (p ₂₅ -75)	M (p ₂₅ -75)			
TAFIFi (μg/ml)	16,3 (10,5-36,9) ^c	13,5 (11,6-34,1) ^d	0,97	0,99	0,96-1,03
TAFIF6hr.TFL (μg/ml)	13,6 (11,4-35,6) ^c	13,7/11,3-19,8) ^d	0,58	1,03	0,98-1,08

C-HDL: colesterol HDL; C-LDL: colesterol LDL; C-total: colesterol total; FEVli: fracción de eyección del ventrículo izquierdo inicial; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; m: media; DE: desviación estándar; M: mediana; p₂₅: percentil 25; p₇₅: percentil 75; OR: odds ratio; TFL: tratamiento fibrinolítico; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina; TAFIA: TAFI antigénico; TAFIF: TAFI funcional; TAFIAi: TAFIA al ingreso; TAFIA6hr.TFL.: TAFIA a las 6 h del TFL; TAFIFi: TAFIF al ingreso; TAFIF6hr.TFL: TAFIF a las 6 h del TFL; I Ile325Ile/Thr325Ile: conjunto de sujetos con mutación; TG: triglicéridos.

^aGrupo sin criterios de reperfusión sin diferencias significativas (p 0,593).

^bGrupo con criterios de reperfusión con diferencia significativa entre TAFIAi y TAFIA6hr.TFL (p 0,024).

^cDescenso no significativo del TAFIF6hr.TFL en el grupo de no reperfusión (p 0,2).

^dDescenso no significativo del TAFIF 6hr.TFL en el grupo de reperfusión (p 0,4).

la respuesta al TFL. No obstante, la frecuencia de exposición al genotipo mutado fue superior en el grupo de no reperfusión, aunque sin diferencia estadísticamente significativa. En el análisis multivariante la FEVI y el colesterol HDL mantuvieron la significación estadística, ($p=0,007$) y ($p=0,029$) respectivamente (tabla 5).

En los pacientes con criterios de reperfusión se obtuvieron niveles basales y a las 6 hr. de TAFIA muy similares con respecto al grupo de no reperfusión (tabla 4). El nivel basal de TAFIA fue significativamente superior con respecto al obtenido a las 6 h en el grupo de reperfusión ($p=0,02$) (tabla 4). No se objetivaron diferencias significativas entre los niveles de TAFIF basales y post-TFL en ninguno de los 2 grupos (tabla 4).

La relación de las características biológicas de los pacientes y del nivel de TAFI con la recurrencia isquémica se expone en la tabla 6. En la misma línea que los hallazgos

referentes a la respuesta al TFL, los pacientes con IMC inferior tendieron a cursar clínicamente sin eventos desfavorables, aunque sin diferencias significativas con respecto a los de IMC superior. También, pero sin significación estadística, la FEVI tendió a ser superior en los pacientes sin recurrencia isquémica. El nivel de HDL mostró una tendencia a la superioridad en el grupo libre de recurrencia. En el análisis multivariante el colesterol HDL y el TAFIA 6 h post-TFL estuvieron cercanos a la significación estadística, ($p=0,05$ OR=0,84 IC95%) y ($p=0,06$ OR=1,02 IC95%) respectivamente (tabla 7). El genotipo mutado fue más frecuente en pacientes con recurrencia isquémica, aunque sin alcanzar significación estadística.

No se encontraron diferencias significativas entre los valores basales de TAFIA y TAFIF entre los grupos con y sin recurrencia isquémica (tabla 6). El TAFIA a las 6 hr presentó un nivel significativamente superior en el grupo con

Tabla 5 IMC, FEVI, C-HDL, TG y reperfusión miocárdica. Análisis multivariante

	OR	IC 95%	p
IMC	1,18	0,92–1,51	0,19
FEVI	0,87	0,78–0,96	0,007
C-HDL	0,82	0,68–0,98	0,029
TG	1,01	0,99–1,03	0,188

C-HDL: colesterol HDL; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio; TG: triglicéridos.

Tabla 7 C-HDL, niveles plasmáticos del TAFI antigénico a las 6 h del TFL y recurrencia isquémica a los 3 meses. Análisis multivariante

	OR	IC 95%	p
C-HDL	0,84	0,70–1,00	0,05
TAFIA6hr.TFL	1,02	1,00–1,03	0,06

C-HDL: colesterol HDL; TFL: tratamiento fibrinolítico; TAFIA6hr.TFL: Inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina a las 6 h del TFL.

Tabla 6 Características de los pacientes, nivel plasmático de TAFI al ingreso y a las 6 h del TFL y recurrencia isquémica a los 3 meses

	Recurrencia isquémica (n=21)	No Recurrencia (n=19)	p	OR	IC 95%
Edad (años)	59,6 ± 10,7	60,6 ± 9,8	0,759	0,96	0,89–1,03
IMC (kg/m ²)	29,1 ± 4,4	27,5 ± 3,4	0,188	1,07	0,86–1,32
FEVI (%)	48,5 ± 11,0	53,1 ± 9,4	0,136	1,03	0,93–1,14
C-total (mg/dl)	176,2 ± 33,3	175,7 ± 30,2	0,960	1	0,97–1,03
C-HDL (mg/dl)	35 ± 4,6	38,9 ± 4,9	0,06	0,85	0,71–1,01
C-LDL (mg/dl)	121,2 ± 26	116,3 ± 31,2	0,7	1	0,98–1,03
TG (mg/dl)	136,8 ± 33,9	146,2 ± 63,4	0,572	1	0,98–1,02
Ile325Ile/Thr325Ile	10 (77%)	15 (57%)	0,175	3,2	0,54–18,86
	m ± DE	m ± DE			
TAFIAi (%)	112,7 ± 35,9 ^a	111,0 ± 32,7 ^b	0,876	1,01	0,98–1,03
TAFIA6hr.TFL (%)	111,7 ± 25,3 ^a	96,1 ± 26,3 ^b	0,028	1,03	0,99–1,07
	M (p ₂₅ –75)	M (p ₂₅ –75)			
TAFIFi (μg/ml)	14 (12–25) ^c	16,8 (11–36) ^d	0,8	0,98	0,93–1,03
TAFIF6hr.TFL (μg/ml)	14,2 (12–21) ^c	13,1 (10–20) ^d	0,8	1	0,96–1,11

C-HDL: colesterol HDL; C-LDL: colesterol LDL; C-total: colesterol total; DE: desviación estándar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo inicial; IC: intervalo de confianza; Ile325Ile/Thr325Ile: conjunto de sujetos con mutación; IMC: índice de masa corporal; m: media; M: mediana; p₂₅: percentil 25; p₇₅: percentil 75; OR: odds ratio; TFL: tratamiento fibrinolítico; TAFIA: TAFI antigénico; TAFIF: TAFI funcional; TAFIAi: TAFIA al ingreso; TAFIA6hr.TFL.: TAFIA a las 6 h del TFL; TAFIFi: TAFIF al ingreso; TAFIF6hr.TFL: TAFIF a las 6 h del TFL; TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina; TG: triglicéridos.

^aSin diferencia significativa entre TAFIAi y TAFIA6hr.TFL en pacientes con recurrencia isquémica ($p=0,86$).

^bPacientes sin recurrencia isquémica con TAFIA6hr.TFL significativamente inferior al basal ($p<0,01$).

^cSin diferencia significativa entre TAFIFi y TAFIF6hr.TFL en pacientes con recurrencia isquémica ($p=0,95$).

^dPacientes sin recurrencia isquémica con nivel de TAFIF6hr.TFL significativamente inferior al basal ($p=0,013$).

recurrencia ($p=0,05$ OR=0,84 IC 95%) (tabla 6); resultado no confirmado en el análisis multivariante (tabla 7).

Discusión

La patogénesis de la enfermedad arterial trombótica es compleja e involucra a múltiples factores ambientales y genéticos. Su prevención consiste fundamentalmente en la modificación de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, pero aproximadamente la mitad de los eventos trombóticos tienen lugar en pacientes que no los presentan. Además estos factores son insuficientes para explicar por completo las variaciones en la incidencia y en el riesgo.

Los factores hereditarios contribuyen significativamente al desarrollo de enfermedad arterial coronaria y cerebral, conociéndose genes específicos relacionados con el riesgo trombótico¹³. Han sido identificados marcadores genéticos relevantes, como mutaciones y polimorfismos en la región codificante o en las regiones reguladoras 5', que pueden alterar el equilibrio hemostático afectando a la producción, actividad, biodisponibilidad o metabolismo de factores específicos de la coagulación y de la fibrinólisis. La caracterización de la implicación de estos factores en la trombosis coronaria podría condicionar un cambio en la estrategia terapéutica y una mejoría del pronóstico.

La disregulación de la fibrinólisis desempeña un papel relevante en la fisiopatología del síndrome coronario agudo. Se ha relacionado al inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1 con un mayor riesgo de infarto recurrente y con el fracaso del TFL^{14-17,28}. El TAFI es también un potente antifibrinolítico implicado en la fisiopatología de la enfermedad vascular arterial y venosa¹⁸. Su concentración depende fundamentalmente de mecanismos de control genéticos, no habiéndose demostrado una clara relación con los factores de riesgo coronario clásicos^{19,20}. Aunque en general nuestros resultados apoyan esta tesis, encontramos un nivel superior de colesterol total asociado significativamente a una mayor actividad de TAFI, hallazgo descrito con respecto al colesterol LDL en el síndrome metabólico como mecanismo proinflamatorio e hipofibrinolítico²¹.

Observamos una clara influencia del TFL en la concentración de TAFIA, que varió significativamente en el tiempo. Aunque en el TAFIF no fue relevante, también se objetivó una concentración post-TFL marcadamente inferior. Este aplanamiento en la curva evolutiva del TAFIF se enmarca en un medio con exceso de plasmina inducido por el TFL que condiciona una atenuación en la actividad²². En la fase inicial hiperaguda el aumento de TAFI se relaciona con una producción aumentada, en el contexto de un proceso trombótico agudo en el que la actividad de la trombina (su principal activador) está exaltada. El efecto del TFL explica la reducción inicial, ya observada en modelos de experimentación animal de trombosis arterial tratada con r-tPA^{23,24}. La vida media algo más larga del tenecteplase y posibles cambios en su farmacodinamia en el contexto del IAM (posible reducción del flujo sanguíneo hepático en el contexto de un menor gasto cardíaco) se sugieren como elementos favorecedores del mantenimiento de una concentración menor a las 34h. El ascenso observado a las 48h podría reflejar una situación de equilibrio dada por la estabilidad de la placa y la menor activación de la coagulación, posiblemente influenciado por el tratamiento con heparina y AAS.

Hallazgos similares sin correlación con la evolución se han observado en la fase aguda del ictus isquémico²⁵. En fase crónica se han relacionado el aumento de la concentración de TAFIA con la lesión endotelial y la hiperactividad plaquetaria²⁶.

Los datos referentes a la implicación del TAFI en la enfermedad coronaria son contradictorios. La concentración se ha encontrado elevada en la enfermedad coronaria clínica y angiográfica, y en relación lineal con la severidad de esta²⁷. En un estudio prospectivo de casi 10.000 hombres sanos del norte de Europa los niveles TAFIA fueron superiores en los sujetos que desarrollaron angina, asociándose con una mayor frecuencia de eventos coronarios¹². Asimismo Tregouet et al encontraron una asociación significativa entre la cantidad de TAFI activado y un riesgo superior de muerte por causa cardiovascular, que permaneció significativa después del ajuste por factores de riesgo convencionales, niveles de proteína C reactiva y de leucocitos y marcadores de formación de trombina y de fibrinólisis³⁶. Por otra parte, recientemente Bruijne et al relacionaron un nivel bajo de TAFI con un menor riesgo cardiovascular³⁷.

En nuestro estudio corroboramos esta asociación con el riesgo cardiovascular, presentando un nivel superior los pacientes con IAM con respecto a los controles. Sin embargo en el grupo poblacional sureuropeo del anterior trabajo, se otorgó un valor protector en el IAM a niveles superiores al percentil 90. Además, aunque se ha atribuido al aumento de la actividad del TAFI a hipofibrinólisis en diabéticos tipo 2, obesos y resistentes a la insulina, en el estudio HIFMECH los pacientes con IAM presentaron niveles inferiores¹².

Es destacable el índice de perfusión alcanzado, favorecido por los criterios de selección establecidos, las características biológicas de los pacientes y un tiempo transcurrido desde el inicio del IAM inferior a los 120 min en la mayoría de los casos. Asimismo destacó la ausencia de factores clásicamente relacionados con una menor eficacia del TFL, tales como la hipertrigliceridemia, la obesidad y la FEVI baja²⁹⁻³¹; hallazgos que refrendamos de manera significativa.

Existe escasa evidencia sobre el papel del TAFI en la respuesta al TFL. Cruden et al no encontraron asociación entre su nivel y la perfusión coronaria, concluyendo que la concentración sistémica de TAFI no parecía influenciar la eficacia del TFL³². Tampoco en el ictus isquémico fibrinolizado se ha observado esta relación³³. Sin embargo la imagen sistémica reflejada en estos resultados no excluye la presencia de un medio vulnerable en la localización de la trombosis, con predominio de una actividad antifibrinolítica y protrombótica determinada en función de la cantidad y actividad del TAFI. También el efecto dilucional al pasar la sangre coronaria a la circulación sistémica podría enmascarar esta situación. En nuestro trabajo la diferencia en la concentración post-TFL de TAFIA fue significativa en los pacientes que presentaron criterios de perfusión con respecto a los que no, asociándose la repuesta favorable con un descenso más acusado en plasma y por lo tanto a un contexto de perfil menos antifibrinolítico. Sin embargo no encontramos relación entre el TAFIF y la respuesta al TFL, aunque la reducción de actividad por exceso de plasmina puede haber condicionado este resultado.

En consonancia con la evolución conocida post-TFL algo más de la mitad de los pacientes presentaron recurrencia isquémica en el seguimiento. Este grupo presentó una

concentración significativamente mayor de TAFIA post-TFL con respecto al grupo sin recurrencia, además sin descenso significativo a las 6 h. En los pacientes que permanecieron sin eventos se objetivó un descenso significativo, estableciéndose una asociación entre la menor vulnerabilidad por hipofibrinólisis y la estabilidad clínica.

Se han identificado numerosos polimorfismos del gen del TAFI con una clara relación con su concentración plasmática. En algunos estudios se ha relacionado con niveles de TAFIA bajos y con una vida media y un efecto antifibrinolítico *in vitro* incrementados. También se encuentra en una región del polipéptido importante para la inestabilidad intrínseca de la molécula⁹. En el estudio de las propiedades de las moléculas recombinantes de TAFI que contienen Thr o Ile en la posición 325 no se encontraron diferencias entre las variantes con respecto a la activación por trombina/trombomodulina, ni con respecto a la actividad. Sin embargo la variante con Ile325Ile era 2 veces más estable a 37 °C que la variante con Thr. Según esta observación los pacientes con mutación en homocigosis tendrían un nivel elevado de TAFI circulante en respuesta a su activación con respecto a los de genotipo salvaje y los de mutación heterocigótica, que tendrían un nivel intermedio. Además la variante mutante homocigótica mostró hasta 1,6 veces más potencia antifibrinolítica *in vitro*. Otros experimentos han demostrado un aumento de la atenuación de la lisis del coágulo directamente proporcional al TAFI Ile325Ile presente en la muestra. Estos datos sugieren que el polimorfismo C1040T podría constituir un factor de riesgo genético para trastornos trombóticos. Sin embargo el genotipo que corresponde a la variante más estable también se asocia con un nivel plasmático inferior, pudiendo contrarrestar su efecto en el riesgo trombótico⁸. Otros estudios han demostrado un aumento en la actividad del TAFI sin relación con el polimorfismo C1040T, asociándose el genotipo Ile325Ile a un nivel inferior³⁴. Probablemente esta diversidad esté relacionada con la combinación de diversos factores relativos al diseño de los estudios, la población estudiada, la interpretación de los resultados basada en las funciones conocidas del TAFI y la influencia de los polimorfismos. En este sentido se ha descrito una diferente reactividad inmunológica con diferentes isoformas de TAFI, dependiente del ensayo comercial de antígeno de TAFI³⁵.

Nosotros encontramos un nivel basal de TAFIA significativamente superior en los genotipos mutados. Asimismo, la exposición a la mutación se observó con más frecuencia de manera significativa en el grupo de pacientes. Por lo que el polimorfismo C1040T podría determinar una expresión en mayor cuantía o con mayor estabilidad del TAFI, derivando en un medio hemostático vulnerable en base a su tendencia a la hipofibrinólisis. También observamos en los portadores de la mutación una concentración post-TFL significativamente superior con respecto al genotipo salvaje, apuntando a una mayor expresión en la fase aguda del IAMCEST dependiente de este y a la implicación del control genético en la respuesta al TFL.

De confirmarse el valor pronóstico del TAFI y de sus polimorfismos en el SCA, podría tener una importante influencia en la estrategia terapéutica. La utilización de inhibidores podría suponer una disminución en la dosis del fibrinolítico, sin pérdida de eficacia y con menor riesgo de hemorragias. Por otro lado, la administración de agentes

que incrementasen la eficiencia de TAFI sería útil en el tratamiento de trastornos hemorrágicos tales como las hemofilias A y B.

Conclusiones

En la muestra de la población estudiada, un nivel elevado de TAFI se asocia a un peor pronóstico en cuanto a reperusión y recurrencia en el IAM fibrinolizado así, la actividad trombogénica en el IAMCEST puede estar favorecida por un estado de hipofibrinólisis secundario a exceso de TAFI. La persistencia post-TFL de este medio facilita la recurrencia isquémica.

Los homocigóticos para la mutación presentan con más frecuencia IAMCEST y recurrencia isquémica posterior. Por el contrario, los portadores del genotipo salvaje asocian una mayor tasa de reperusión miocárdica y una menor tasa de recurrencia isquémica.

En la muestra de la población estudiada, los portadores de los genotipos mutados del polimorfismo C1040T del gen del TAFI expresan mayor cantidad de TAFIA.

La consideración del TAFI y del polimorfismo C1040T de su gen como factor de riesgo en el IAMCEST requiere confirmación en futuros estudios. Su confirmación podría conducir al establecimiento de una terapia individualizada relacionada con el análisis genético, menos costosa y asociada a menos efectos adversos.

Financiación

Trabajo financiado con beca FIS-FEDER 021482.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and streptokinase. *Circulation*. 1987;76:142-53.
2. Tan WA, Moliterno DJ. TIMI flow and surrogate end points: What you see is not always what you get. *Am Heart J*. 1998;136:570-8.
3. Gibson CM, Murphy S, Menown IB. Determinants of coronary blood flow after thrombolytic administration. TIMI Study Group. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1403-9.
4. DeWood MA, Spores J, Notske R. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1980;303:105-897.
5. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayma D. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. *J Biol Chem*. 1991;266:2133-8.
6. Juhan-Vaghe I, Renucci JF, Grimaux M, Morange PE, Gouvernet J, Goumeline Y, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2156-61.
7. Franco RF, Fagundes MG, Meijers JCM, Reitsma PH, Lourenco D, Morelli V, et al. Identification of polymorphisms in the

- 5'-untranslated region of the TAFI gene: relationship with plasma TAFI levels and risk of venous thrombosis. *Haematologica*. 2001;86:510-7.
8. Browsers GJ, Vos HL, Leebeek FWG, Bulk S, Schneider M, Boffa M. A novel possibly functional, single nucleotide polymorphism in the coding region of the thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) gene is also associated with TAFI levels. *Blood*. 2001;98:1992-3.
9. Van Thilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood*. 2000;95:2855-9.
10. Eichinger S, Schonauer V, Weltermann A. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood*. 2004;103:3773-81.
11. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary. *Circulation*. 2004;110:588-636.
12. Juhan-Vague I, Morange PE, Aubert H, Henry M, Aillaud MF, Alessi MC. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the north and south of Europe. *Arterioscler Vasc Biol*. 2002;22:867-73.
13. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, De Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary Heart disease in a study of twins. *N Eng J Med*. 1994;330:1041-6.
14. Aznar J, Estellés A. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in the pathogenesis of coronary artery disease. *Haemostasis*. 1994;24:243-51.
15. Thøgersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and woman: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation*. 1998;98:2241-7.
16. Barbash GI, Hod H, Roth A, Millar HI, Rath S, Zahav YH. Correlation of baseline plasminogen activator inhibitor activity with patency of the infarct artery after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1989;64:1231-5.
17. Sinkovic A. Pretreatment plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels and the outcome of thrombolysis with streptokinase in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1998;136:406-11.
18. Silveira A, Schattman K, Goznes F, Moor E, Scharpe S, Strömquist M, et al. Plasma procaryboxypeptidase U in men with symptomatic coronary artery disease. *Thromb Haemost*. 2000;84:364-8.
19. Henry M, Aubert H, Morange PE, Nanni I, Alessi MC, Tiet L, et al. Identification of polymorphisms in the promoter and the 3' region of the TAFI gene: evidence that plasma TAFI antigen levels are strongly genetically controlled. *Blood*. 2001;97:2053-8.
20. Boffa MB, Bell R, Stevens WK, Nesheim ME. Roles of thermal instability and proteolytic cleavage in regulation of activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem*. 2000;275:1268-78.
21. Aso Y, Wakabayashi S, Yamamoto R, Matsutomo R, Takebayashi K, Inukai T. Metabolic syndrome accompanied by hypercholesterolemia is strongly associated with proinflammatory state and impairment of fibrinolysis in patients with type 2 diabetes: synergistic effects of plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Diabetes care*. 2005;28:2211-6.
22. Marx PF, Dawson PE, Bruma BN, Meijers JC. Plasmin-mediated activation and inactivation of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Biochemistry*. 2002;41:6688-96.
23. Klement P, Liao P, Bajzar L. A Novel Approach to Arterial Thrombolysis. *Blood*. 1999;94:2735-43.
24. Nagashima M, Werner M, Zhao L, Light DR, Pagila R, Morser J, et al. An inhibitor of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor potentiates tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis in a rabbit jugular vein thrombolysis model. *Thromb Res*. 2000;98:333-42.
25. Montaner J, Ribó M, Monasterio J, Molina C, Alvarez-Sabin J. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in the acute phase of ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34:1038-40.
26. Santamaria A, Oliver A, Borrell M, et al. Risk of ischemic stroke associated with functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor plasma levels. *Stroke*. 2003;34:2387-98.
27. Morange PE, Juhan-Vague I, Scarabian PY, Alessi MC, Luc G, Arveiler D, et al. Association between TAFI antigen and Ala147Thr polymorphism of the TAFI gene and the angina pectoris incidence. *Thromb Haemost*. 2003;89:554-60.
28. Juhan-Vague I, Morange PE, Frere C, Aillaud MF, Alessi MC, Hawe E, et al. HIFMECH Study Group. The plasminogen activator inhibitor-1 -675 4G/5G genotype influences the risk of myocardial infarction associated with elevated plasma proinsulin and insulin concentrations in men from Europe: the HIFMECH study. *J Thromb Haemost*. 2003;1:2322-9.
29. Stewart JT, French JK, Theroux P. Early noninvasive identification of failed reperfusion after intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1499-505.
30. Davies CH, Ormerod OJM. Failed coronary thrombolysis. *Lancet*. 1998;351:1191-6.
31. The GUSTO angiographic investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329:1615-22.
32. Cruden NLM, Graham C, Harding SA, Ludlam CA, Fox KA, Newby DE. Plasma TAFI and soluble CD40 ligand do not predict reperfusion following thrombolysis for acute myocardial infarction. *Thromb Res*. 2006;118:189-97.
33. Ribó M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamaria E, Alvarez-Sabin J. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *J Thromb Haemost*. 2004;91:1146-51.
34. Zorio E, Castelló R, Falcó C, España F, Osa A, Almenar L. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in young patients with myocardial infarction and its relationship with the fibrinolysis function and the protein C system. *Br J Haematol*. 2003;122:958-65.
35. Gils A, Alessi MC, Browsers E, Peeters M, Marx P, Leurs J. Development of a genotype 325-specific pro-CPU/TAFI ELISA. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:1122-7.
36. Tregouet DA, Schnabel R, Alessi MC, Godefroy T, Declercq PJ, Nicaud V, et al. Activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels are associated with the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study. *J Thromb Haemost*. 2009;7:49-57.
37. De Bruijne E, Gils A, Guimaraes H, Dippel D, Deckers J, Van Den Meiracker A, et al. The role of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in arterial thrombosis at a young age: the ATTAC study. *J Thromb Haemost*. 2009;7:919-27.