

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



EFICACIA DE LA TRIPLE TERAPIA EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO.
¿CUÁNDO ESTÁ INDICADA Y DURANTE CUÁNTO TIEMPO?

Autora: COSMA TRIFAN, MARINA ELENA

Tutor: ARRARTE ESTEBAN, VICENTE IGNACIO

Departamento y Área: Medicina Clínica,

Cardiología. **Curso académico: 2023-2024**

Convocatoria de febrero de 2024

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN	6
HIPÓTESIS	8
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	8
MATERIAL Y MÉTODOS	8
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19
TABLAS Y FIGURAS.....	21
ANEXOS.....	24

RESUMEN

Introducción. El tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes que requieren anticoagulación crónica consiste en la triple terapia (TOAT) formada por un anticoagulante y doble antiagregación. Sin embargo, provoca un aumento del riesgo hemorrágico, suponiendo un desafío clínico-asistencial para intentar maximizar la prevención isquémica y minimizar el riesgo hemorrágico, considerando como alternativa la terapia dual (DAT) en pacientes de muy alto riesgo de sangrado. El objetivo principal es evaluar la eficacia y seguridad de la TOAT en la prevención secundaria del SCA.

Material y métodos. Se trata de una revisión sistemática que cuenta con una extensa búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Scielo y Google Académico empleando los descriptores más abajo referidos, consultando las publicaciones de los últimos 15 años, y aplicando los filtros de “humans” y de lenguaje “English”, “Spanish” resultando en un total de 18 artículos científicos incluidos.

Resultados. Los ensayos clínicos considerados no objetivan diferencias significativas en la incidencia de eventos isquémicos en TOAT versus DAT. Por el contrario, algunos estudios observacionales describen un menor riesgo isquémico en TOAT. En términos de seguridad, se ha descrito una mayor incidencia hemorrágica estadísticamente significativa en los tratados con TOAT en comparación con DAT, tanto en estudios de intervención como observacionales. Además, los anticoagulantes de acción directa (ACOD) son más eficaces y seguros en el contexto de la TOAT que los anticoagulantes clásicos.

Discusión. La evidencia científica de mayor grado de impacto obtenida a partir de ensayos clínicos describe un mayor riesgo de sangrados en los tratados con TOAT, sin tener el poder estadístico necesario para evaluar las diferencias en el riesgo isquémico. En adición, se recomienda el empleo de ACOD como anticoagulación, y clopidogrel como antiagregante en la TOAT. Por otra parte, no se ha encontrado evidencia significativa acerca de la duración óptima de tratamiento ni estudios que contemplen los sesgos de género.

Conclusiones. La TOAT se posiciona como una opción terapéutica eficaz en el tratamiento del SCA, considerando el mayor riesgo hemorrágico proporcional al tiempo de tratamiento. Se debe considerar la necesidad de minimizar la duración de la TOAT al período agudo (7-30 días), individualizando la decisión en función del contexto clínico del paciente.

Palabras clave: *triple terapia, síndrome coronario agudo, SCA, anticoagulantes, antiplaquetarios, sexo, sesgo de género.*

ABSTRACT

Introduction. The treatment of acute coronary syndrome (ACS) in patients who require chronic anticoagulation is triple therapy (TOAT) composed by an anticoagulant and double antiplatelet therapy. Nevertheless, it causes an increase in bleeding risk, which represents a clinical-care challenge to try to maximize ischemic prevention and minimize bleeding risk, considering dual therapy (DAT) as an alternative in patients at very high risk of bleeding. The main objective is to evaluate the efficacy and safety of TOAT in the secondary prevention of ACS.

Material and methods. This is a systematic review that has an extensive bibliographic research in PubMed, Scielo and Google Scholar databases using the descriptors referred below, consulting publications from the last 15 years, and applying the filters “humans” and “English”, “Spanish” for language, resulting in a total of 20 scientific articles which we included.

Results. The clinical trials considered do not show significant differences in the incidence of ischemic events in TOAT versus DAT. Despite, some observational studies describe a lower ischemic risk in TOAT. In terms of safety, it has been described a statistically significant higher incidence of bleeding in those treated with TOAT compared to DAT, both in intervention and observational studies. Furthermore, direct acting anticoagulants (DOACs) are more effective and safer in the context of TOAT than classic anticoagulants.

Discussion. The highest-impact scientific evidence obtained from clinical trials describes a higher risk of bleeding in those treated with TOAT, without having the necessary statistical power to evaluate

differences in ischemic risk. In addition, it is recommended the use of DOACs as anticoagulation, and clopidogrel as an antiplatelet agent in TOAT. On the other hand, we have not found significant evidence regarding the optimal duration of treatment, neither studies that consider gender biases.

Conclusions. TOAT is an effective therapeutic option in the treatment of ACS, considering the greater bleeding risk proportional to the treatment time. We should considerate the need to minimize the duration of TOAT to the acute period (7-30 days), individualizing the treatment decision based on the clinical context of each patient.

Key words: *triple therapy, acute coronary syndrome, ACS, anticoagulants, antiplatelet agents, gender, sex characteristics.*



INTRODUCCIÓN

El **síndrome coronario agudo (SCA)** conforma una de las presentaciones clínicas más frecuentes incluidas dentro de las enfermedades coronarias. Constituye una entidad patogénica caracterizada por la reducción o cese agudo del flujo sanguíneo en las arterias coronarias y, por tanto, de un episodio de isquemia en diferentes segmentos del miocardio, que estará a su vez condicionado por el grado de oclusión, el intervalo de tiempo y las comorbilidades presentes. ⁽¹⁾

El tratamiento antiagregante en el SCA consiste en la administración conjunta de ácido acetilsalicílico (AAS) y un inhibidor del receptor plaquetario P2Y₁₂ (iP2Y₁₂), también conocidos como tienopiridinas, durante un año seguido de AAS de manera indefinida de manera genérica, si bien se pueden realizar modificaciones en la pauta y/o duración de la misma individualizando en función del contexto clínico. Esta pauta, conocida como **dobles antiagregación (DAPT)**, ha demostrado mejorar la supervivencia y reducir la tasa de infarto en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y reducir la incidencia de nuevos eventos coronarios. ⁽¹⁾

A su vez, no es infrecuente que estos pacientes requieran **anticoagulación de larga duración o crónica (ACO)** de manera concomitante debido a la presencia de comorbilidades como la fibrilación auricular (FA), más frecuentemente, tromboembolismo venoso o implante de válvula mecánica secundario a una valvulopatía. Algunos autores estiman que aproximadamente un 20% de los pacientes con SCA y un 5-7% de los intervenidos percutáneamente presentan FA de manera simultánea, y se estima que un 30% de los pacientes con FA manifestarán algún episodio de enfermedad coronaria en la vida. ^(2,3) Este fenómeno es razonable si se comprende desde la perspectiva de que ambas patologías presentan una relación directamente proporcional con la edad y los factores de riesgo cardiovascular. Además, cabe destacar que la coexistencia de ambas entidades implica un aumento de la morbimortalidad superior que si se consideran por separado. ⁽⁴⁾

La indicación de tratamiento en los pacientes que presentan una condición que requiere ACO y un evento de SCA consiste en la combinación de DAPT más anticoagulación, que puede ser un antagonista de la vitamina K (AVK) o un anticoagulante oral de acción directa (ACOD). Esta pauta terapéutica es conocida como **triple terapia** (TOAT). La anticoagulación tiene un efecto beneficioso en la prevención de eventos cardioembólicos y accidentes cerebrovasculares, mientras que la DAPT ejerce una prevención secundaria de eventos isquémicos y previene la trombosis del stent en caso de implante de stent percutáneo posterior al SCA. No obstante, supone una condición que asocia un incremento en el riesgo hemorrágico de hasta 3 veces superior en comparación con la anticoagulación en monoterapia. ⁽⁵⁾ Es por ello que la indicación de la TOAT supone un reto para el clínico y el equipo profesional, ya que requiere de una adecuada estadificación y graduación en la relación riesgo-beneficio en cuanto a la prevención de trombosis y evaluación del riesgo hemorrágico. En determinados casos de alto riesgo hemorrágico, se puede optar preferentemente por la terapia dual (DAT) con un anticoagulante y un antiagregante. ⁽⁶⁾

Asimismo, el desarrollo de fármacos como los ACOD ha supuesto un avance en términos de seguridad y comodidad, dado que no requieren control del INR y es más sencillo ajustar la dosis y el control de la anticoagulación. En consecuencia, ello plantea la premisa de si la anticoagulación con ACOD es igual de eficaz que la anticoagulación clásica con AVK en el contexto de la triple terapia en el SCA.

Por tanto, se puede contemplar un escenario complejo en el que el desafío clínico-asistencial reside en la valoración de los criterios de indicación de la triple terapia, la evaluación de la relación riesgo-beneficio de la misma, la duración óptima del tratamiento y otras cuestiones relacionadas como la eficacia respecto a la terapia dual y la pauta de combinación de fármacos de mayor eficacia y que aporten mayor seguridad en función de las circunstancias clínicas particulares de cada paciente. Todo lo expuesto supone una importante motivación que justifica la realización de una exhaustiva revisión

de la literatura disponible con el fin de exponer y aclarar los conceptos y las recomendaciones basadas en la evidencia científica más reciente y actualizada.

HIPÓTESIS

¿Existe evidencia científica significativa que demuestre la eficacia de la triple terapia como opción de elección sobre la terapia dual en el SCA teniendo en cuenta la seguridad y las complicaciones potenciales?

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El objetivo principal del presente trabajo es evaluar el papel de la triple terapia como opción terapéutica en la prevención secundaria del SCA en términos de eficacia y seguridad.

En cuanto a los objetivos secundarios, se pretende analizar las ventajas y desventajas de la triple terapia en comparación con la terapia dual, tanto en ensayos clínicos como en condiciones de la vida real; exponer la duración óptima recomendada; analizar las diferencias descritas entre la anticoagulación con AVK y ACOD en el régimen terapéutico de la triple terapia; y valorar posibles diferencias en perspectiva de género en el manejo terapéutico del SCA.

MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda bibliográfica realizada en base a los objetivos expuestos se ha realizado en las bases de datos de PubMed, Scielo y Google académico. Los descriptores comprendidos en el tesoro MeSH (Medical Subject Headings) empleados para la obtención de la literatura científica fueron los siguientes: “triple therapy”, “acute coronary syndrome”, “SCA”, “anticoagulants”, “antiplatelet agents”, “gender”, “sex characteristics/sesgo de género”.

Dado que se trata de un tema de gran repercusión sociosanitaria y que cuenta con una literatura científica notable en cuanto a volumen de publicaciones, la búsqueda bibliográfica principal se ha centrado en la base de datos PubMed. Aplicando los descriptores MeSH mencionados y la

fórmula de búsqueda: "Triple therapy"[Mesh Terms] AND "Acute coronary syndrome"[Mesh Terms] AND "Anticoagulants"[Mesh Terms], se obtuvieron 80 resultados. Posteriormente, se filtraron los resultados limitando las publicaciones de los últimos 15 años con el fin de obtener la información más reciente y actualizada del tema. También se aplicaron los filtros “humans” y el filtro de lenguaje “English”, “Spanish”, resultando en 64 artículos científicos. Después de la lectura de los abstract de cada uno de ellos y excluir aquellos que no respondían a los objetivos planteados, seleccionamos 14 artículos.

Para concretar la búsqueda y orientarla también a los objetivos secundarios, realizamos una búsqueda en PubMed con la siguiente fórmula: [“Triple therapy” AND “Acute coronary syndrome” AND “Gender”] con los mismos filtros descritos, obteniendo 8 resultados, de los cuales no seleccionamos ninguno. Al aplicar la misma búsqueda en Scielo, no se obtuvieron resultados, por lo que ampliamos la búsqueda a una fórmula más general: “Acute coronary syndrome” AND “gender” AND “treatment”, obteniendo 12 resultados, de los cuales seleccionamos 2 artículos. Por último, en Google Académico realizamos la búsqueda aplicando la fórmula [“Acute coronary syndrome” AND “sex characteristics” AND “treatment”], obteniendo 270 publicaciones de las cuales seleccionamos 2 artículos.

Finalmente, se han seleccionado un total de 18 artículos para responder a la hipótesis planteada, consultando tanto la información del propio artículo como las referencias bibliográficas anexadas en el mismo que eran relevantes para la presente revisión sistémica.

RESULTADOS

Eficacia y seguridad

La revisión sistemática realizada por Reed et al, expone los **resultados en términos de eficacia** de la TOAT, enunciando una disminución de los eventos cardiovasculares mayores o MACE (referido a muerte de origen cardíaco, infarto de miocardio, trombosis del stent en revascularizados

tras SCA) procedente del metaanálisis publicado por Zhao et al (OR: 0,6; intervalo de confianza (IC) 95% 0,42-0,86; p=0,005). También hallaron una tasa de mortalidad global menor en comparación con la terapia dual (OR=0,59; IC 95% 0,39-0,90; p=0,01). ⁽⁶⁾

En la misma línea, un metaanálisis formado por 12 estudios observacionales y 4 ensayos clínicos (N= 14004 pacientes) comparó la TOAT con la DAT analizando las variables de interés de los estudios incluidos: hemorragia mayor/menor, MACE (*Major Adverse Cardiac Events*), muerte por cualquier causa o de etiología cardiovascular, IAM, ictus, trombosis del stent y revascularización requerida. Se aplicó el método de DerSimonian y Laird para comparar los resultados debido a un alto grado de heterogeneidad metodológica en los estudios empleados. Entre los resultados, es destacable resaltar la realización de un análisis por subgrupos de 3 estudios observacionales, donde describieron que la DAT en pacientes con intervención percutánea en SCA (excluyendo la angina estable) incrementaba el riesgo de MACE (RR 1,51; IC 95% 1,14-2,09) y de IAM (RR 2,10; IC 95% 1,00-4,43). ⁽⁷⁾ La justificación de este análisis por subgrupos se fundamenta en que los pacientes con SCA asocian un riesgo de isquemia recurrente superior a aquellos con angina estable intervenidos debido al contexto patogénico que implica la situación aguda.

Por otro lado, Goel et al publicaron un metaanálisis compuesto por 5 ensayos clínicos aleatorizados, diseñado con el fin de reunir la evidencia publicada en términos de eficacia al comparar el régimen terapéutico con TOAT respecto a DAT en pacientes con FA e intervención percutánea y reducir los sesgos propios de los estudios observacionales publicados hasta el momento. El análisis combinado no aportó diferencias significativas de la TOAT en los eventos trombóticos analizados. Por otro lado, hallaron una reducción estadísticamente significativa de sangrado mayor definidos por los criterios TIMI (*ver anexo 2*) en el grupo con DAT (OR: 0,65; IC 95% 0,45-0,94, P = 0,02). ⁽⁸⁾

Avanzando en el tema en **términos de seguridad**, la revisión sistemática realizada por Reed et al manifiesta un aumento del riesgo hemorrágico 2 veces superior en la TOAT comparado con

DAT (OR: 2,12; 95% IC 1,05-4,29; p=0,04).⁽⁶⁾ Este fenómeno es común en diferentes ensayos clínicos llevados a cabo, entre los que destacamos:

WOEST, un ensayo clínico de campo abierto (N=573 pacientes) cuyo objetivo primario era comparar el riesgo hemorrágico mediante criterios TIMI entre la pauta de tratamiento de TOAT versus DAT con warfarina (AVK) como anticoagulante durante 12 meses de seguimiento. Se obtuvo un 44,4% de episodios hemorrágicos en el grupo tratado con TOAT respecto al 19,4% con DAT (HR: 0,36; IC 95% 0,26-0,50; p<0,001). También hallaron una reducción en el objetivo secundario combinado de riesgo isquémico, siendo del 11,1% en el grupo con DAT y del 17,6% en TOAT (HR: 0,60; IC 95% 0,38-0,94; p=0,025), pero al analizar las variables de manera independiente no se obtuvieron resultados significativos.^(3,9)

PIONEER AF-PCI, formado por 2124 pacientes con FA, intervenidos percutáneamente (52% secundario a SCA) y distribuidos en dos grupos de intervención: rivaroxabán 15 mg más un iP2Y12 (grupo 1) y rivaroxabán 2,5 mg, un iP2Y12 y AAS (grupo 2); que se compararon con un grupo control tratado con AVK, iP2Y12 y AAS (grupo 3). La estratificación de los grupos se realizó en función de la duración de la DAPT (1,6 y 12 meses) y en función del inhibidor del receptor plaquetario P2Y12 (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor). El objetivo primario fue constatar el riesgo hemorrágico a los 12 meses, siendo del 16,8% en el grupo 1, 18% en el grupo 2, y 26,7% en el grupo 3 (HR grupo 1 vs grupo 3: 0,56; IC 95% 0,47-0,76); (HR grupo 2 vs grupo 3: 0,63; IC 95% 0,5-0,8).^(3,10)

El ensayo clínico RE-DUAL PCI realizó una evaluación randomizada de 2725 pacientes con FA sometidos a intervención percutánea (la mitad en contexto del SCA), comparando la DAT formada por un iP2Y12 y dabigatrán (ACOD) a dosis de 110 ó 150 mg versus la TOAT con AVK, durante 14 meses. Cabe resaltar que la pauta TOAT contaba con la suspensión de AAS tras 1 mes o 3 meses según el tipo de stent metálico o farmacoactivo, respectivamente, similar a las condiciones de práctica clínica habitual. En relación con la seguridad de la TOAT, el objetivo primario planteado fue evaluar el número de episodios de hemorragia mayor o clínicamente significativa en cada uno de los grupos de tratamiento, hallando una disminución estadísticamente significativa en ambos grupos

de DAT en comparación con TOAT. En adición, se planteó un conjunto de objetivos secundarios para evaluar la eficacia conformado por eventos tromboembólicos (IAM, embolización sistémica o ictus), muerte o requerimiento de revascularización no planificada, siendo los resultados no significativos. (3, 11)

Quedan resumidas los principales resultados sobre el objetivo primaria de este estudio en las tablas 1 y 2, anexas al final del trabajo.

Duración óptima del tratamiento

Los ensayos clínicos publicados evalúan diferentes duraciones de tratamiento en función de los objetivos planteados. El ensayo clínico WOEST ⁽⁹⁾ comparó la TOAT versus DAT durante 12 meses en ambos grupos, con un aumento de la incidencia de episodios hemorrágicos en el grupo TOAT. PIONEER AF-PCI ⁽¹⁰⁾ realizó un análisis estratificado de los grupos de estudio en función de la diferente duración de la DAPT (1,6 ó 12 meses), hallando un incremento progresivo de episodios hemorrágicos con el tiempo de tratamiento.

Por otro lado, el ensayo clínico ISAR-TRIPLE se diseñó con el objetivo de valorar si reducir la duración del tratamiento con clopidogrel (iP2Y12) de 6 meses a 6 semanas en pacientes con TOAT tras implante de stent farmacoactivo provoca una reducción de eventos englobados como objetivo primario: muerte, IAM, trombosis del stent, accidente cerebrovascular o hemorragia mayor por criterios TIMI. No obstante, no hallaron resultados significativos para ninguna de las variables medidas (HR: 1,14; IC 95% 0,68-1,91; p=0,63) a los 9 meses de evaluación. ⁽¹²⁾ Los objetivos secundarios de riesgo isquémico y de riesgo hemorrágico tampoco fueron significativos, por lo que no pudieron predecir las ventajas o riesgos de una pauta de TOAT más corta.

Anticoagulación en el régimen de la triple terapia

La literatura científica describe una reducción de los eventos isquémicos, tromboembólicos, hemorrágicos, así como un descenso de ictus hemorrágicos y en la tasa muerte de cualquier causa en

el tratamiento con ACOD comparado con AVK de manera aislada, sin formar parte de un régimen terapéutico más complejo. ^(13, 14, 15)

El ensayo clínico PIONER AF-PCI comparó el empleo del ACOD con rivaroxabán en 2 dosis inferiores a las empleadas en la práctica clínica para la prevención de ictus en el contexto de FA (15 mg y 2,5 mg por día) en combinación a un iP2Y12 (4% ticagrelor, 96% clopidogrel) respecto a AVK. Hallaron una reducción en los episodios de sangrado importante a los 12 meses en los tratados con ACOD. Estos resultados fueron similares en el ensayo clínico RE DUAL-PCI, en el que comparó la DAT formada por un iP2Y12 (mayoritariamente clopidogrel, ticagrelor 12%) y dabigatrán (110 ó 150 mg) con otro grupo en el que se pautó TOAT formada por AVK (warfarina), iP2Y12 y aspirina. El objetivo principal, consistente en evaluar el riesgo de hemorragia clínicamente significativa o episodios mayores, resultó en una marcada reducción de la tasa de riesgo hemorrágico en los grupos tratados con DAT. Por otro lado, en ambos ensayos clínicos no se hallaron resultados estadísticamente significativos de las diferencias de riesgo isquémico. ⁽³⁾

En base a la evidencia descrita hasta el momento, se diseñó el ensayo clínico AUGUSTUS, un ensayo clínico internacional, abierto, factorial de diseño 2x2. Se comparó la anticoagulación con ACOD (apixaban) versus AVK, en combinación con aspirina o placebo en pacientes con indicación de antiagregación con un iP2Y12 por FA y SCA y/o intervención percutánea durante 6 meses. El objetivo primario fue evaluar los episodios de sangrado mayor o menor, pero clínicamente significativo en función de los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH) (*ver anexo 3*). Con una muestra de 4595 pacientes se halló un riesgo hemorrágico del 10,5% en los tratados con apixaban, significativamente inferior que los tratados con AVK (14,7%), (HR 0,69; IC 95% 0,58-0,81; P<0,001). En cuanto a las variables secundarias, la tasa de muertes y hospitalización fue significativamente menor en el grupo con apixaban, y la tasa de eventos isquémicos fue similar en el grupo de apixaban y AVK, y no significativa al comparar aspirina con placebo. ⁽¹⁶⁾

Por último, un metaanálisis en red comparó los resultados de 4 ensayos clínicos descritos (WOEST, RE DUAL-PCI, PIONEER AF-PCI, AUGUSTUS) comparando 4 estrategias terapéuticas entre sí: AVK + DAPT (grupo de referencia); AVK + iP2Y12; ACOD + iP2Y12; ACOD + DAPT. El objetivo primario de seguridad consistía en evaluar la tasa de hemorragias mayores mediante criterios TIMI (*ver anexo 2*), siendo inferior en los tratados con AVK+ iP2Y12 o ACOD + iP2Y12, y significativo en este último grupo. Asimismo, los tratados con ACOD + iP2Y12 tuvieron menos eventos hemorrágicos TIMI mayores y menores (OR: 0,42; IC 95% 0,25-0,76), y la menor tasa hemorragia intracraneal registrada entre los grupos comparados (OR: 0,26; IC 95% 0,08-0,79), siendo estos los objetivos secundarios en términos de seguridad. Por otro lado, en relación con el objetivo primario de eficacia, consistente en describir los eventos MACE (*Major Adverse Cardiac Events*), y accidentes cerebrovasculares, IAM o trombosis del stent como variables secundarias, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables. En consecuencia, estos autores concluyen en la superioridad del régimen dual con ACOD más un iP2Y12 sobre el resto de los tratamientos evaluados, y que debería reemplazar a la triple terapia como estándar terapéutico. ⁽¹⁷⁾

Perspectiva de género

Los ensayos clínicos y los estudios incluidos en la presente revisión bibliográfica no cuentan con un análisis por subgrupos de sexo, y la población femenina incluida supone un porcentaje considerablemente reducido. Por ejemplo, en el metaanálisis realizado por Lopes et al que reunía diferentes ensayos clínicos referenciados, solo un 20-29% de la población fueron mujeres ⁽¹⁷⁾ siendo esta la tendencia porcentual en todos los estudios consultados.

Por otro lado, diversas publicaciones describen un retraso en el diagnóstico y tratamiento de SCA en población femenina, mayor riesgo de shock cardiogénico e insuficiencia cardíaca, y tasas de mortalidad y complicaciones intrahospitalarias superiores si se compara con el sexo masculino. ^(18,19,20) En un estudio sobre la influencia del sexo en el manejo del SCA en España realizado por Alonso et al, hallaron una duplicación de episodios de reinfarto, shock cardiogénico y

mortalidad intrahospitalaria (19,7% versus 8,7%), siendo resultados significativos.⁽¹⁸⁾ Respecto al tratamiento farmacológico del SCA, Ferraz-Torres et al,⁽¹⁹⁾ refieren tasas de empleo de DAPT similares (94,1% de los varones y en un 91,1% de las mujeres (p=0,451)), siendo estos datos respaldados por Alonso et al.⁽¹⁸⁾ En contraposición, una revisión sistemática con un tamaño muestral de mayor magnitud describe una menor prescripción de AAS y trombólisis, así como una menor aplicación de las recomendaciones basadas en guías de terapéuticas para el manejo en mujeres.⁽²⁰⁾ Sin embargo, estos estudios no analizaron población con indicación de TOAT.

DISCUSIÓN

La triple terapia o TOAT ha demostrado su eficacia reduciendo el número de eventos isquémicos postinfarto, así como episodios de angina o muerte cardiovascular y tasa de fallecimiento global en pacientes que requieren anticoagulación de larga duración justificada por otras comorbilidades concomitantes, siendo la FA el motivo más frecuente.^(6, 7, 8)

Si se procede a la comparación de la TOAT versus DAT respecto a los eventos isquémicos (IAM, trombosis del stent, ictus, muerte de etiología cardiovascular, entre otras) existe una notable polarización en los resultados. De esta manera, los estudios observacionales descritos refieren menor número de eventos isquémicos en los tratados con TOAT⁽⁶⁾, destacando especialmente el análisis retrospectivo de 3 estudios observacionales en pacientes con SCA exclusivo y sometidos a intervención percutánea, donde describieron un aumento del riesgo de MACE y más del doble de nuevo IAM en los tratados con DAT.⁽⁸⁾ Por el contrario, otros estudios observacionales y de intervención no han podido estimar la superioridad o inferioridad de la TOAT en comparación con la DAT, debido a no haber alcanzado un poder estadístico necesario para su valoración. Algunos autores defienden que se requiere de un tamaño muestral mucho mayor respecto a los ensayos clínicos ya publicados para poder inferir en términos de eficacia en prevención isquémica, algo que es poco práctico debida a la gran carga económica que supone.^(3,16)

Por otro lado, podemos identificar que los estudios incluidos en la presente revisión concluyen en un riesgo hemorrágico superior en la TOAT, ^(3, 9, 10, 11) un fenómeno esperable dado que se emplea una pauta posológica que cuenta con un doble efecto antiagregante, además de la anticoagulación. Cabe señalar que WOEST ⁽⁹⁾ fue el ensayo clínico cardinal basado en evidencia científica de gran peso que puso sobre la mesa la opción de la DAT excluyendo la aspirina de la pauta terapéutica, demostrando un menor riesgo de sangrado. Este hallazgo fue contemplado en el diseño de posteriores ensayos clínicos, hallando resultados que corroboran este concepto. ^(10, 11) Sin embargo, es importante resaltar que la duración de la TOAT en WOEST fue la misma que DAT (12 meses) y, por tanto, superior a la recomendada en las guías terapéuticas, por lo que los resultados deben interpretarse considerando esa limitación.

En relación con esto último, la duración óptima de la TOAT constituye una de las cuestiones más difícilmente abordables en el contexto de los pacientes con SCA. Los estudios publicados cuentan con escasa evidencia sobre la duración óptima, por la dificultad en la valoración de perfiles de pacientes tan heterogéneos. Concretamente, el estudio de intervención ISAR-TRIPLE ⁽¹²⁾ se diseñó con la finalidad de investigar si una reducción de la pauta de TOAT de 6 meses a 6 semanas provocaría una reducción de los eventos hemorrágicos. Pero los resultados no fueron concluyentes, justificando los autores que la mayoría de episodios se produjeron en las primeras 6 semanas en ambos brazos de tratamiento, lo que limita la obtención de diferencias significativas en la comparación realizada a los 9 meses.

Asimismo, al considerar la combinación farmacológica más adecuada en los estudios expuestos, se produce por lo general una comparación de DAT con ACOD versus TOAT con AVK, lo que puede actuar como sesgo de confusión en la interpretación de los resultados. El ensayo clínico AUGUSTUS ⁽¹⁶⁾ fue elaborado para evaluar específicamente este aspecto, al contar con un diseño factorial 2x2 comparando diferentes brazos de tratamiento. Los resultados demostraron, en línea con los hallazgos previos, una menor tasa de hemorragias en los tratados con ACOD, concluyendo en una

mayor seguridad y eficacia y probablemente mayor adherencia terapéutica respecto a los AVK, ya que no conllevan la dificultad intrínseca del control del INR asociado a estos últimos. En adición, el clopidogrel es el iP2Y12 de elección empleado debido un menor riesgo hemorrágico y mayor seguridad fundamentada en la experiencia procedente de ensayos clínicos y práctica médica. ^(9,10,11) Existe evidencia científica muy limitada que apoye el empleo de ticagrelor o prasugrel como parte de la TOAT.

La duración y la elección farmacológica pueden ser evaluados en el seno de las guías terapéuticas más actualizadas. Por un lado, la ESC (*Sociedad Europea de Cardiología*) ⁽²¹⁾ defiende la indicación universal de TOAT durante la primera semana (clase I) o hasta 30 días en pacientes con alto riesgo isquémico (clase IIa). Posteriormente, recomiendan la DAT hasta 12 meses (clase I) o hasta 6 meses (clase IIb) en bajo riesgo isquémico (ver figura 1). Por el contrario, la AHA (*American Heart Association*) ⁽²²⁾ recomienda la DAT desde el alta hospitalaria, considerando la TOAT exclusivamente en aquellos pacientes con alto riesgo isquémico y reducido riesgo hemorrágico (ver figura 2). A partir del año, está indicada la monoterapia con un anticoagulante. Es más, ambas guías respaldan el empleo preferente de ACOD debido a la evidencia científica que respalda una mayor eficacia y seguridad.

En base a lo expuesto, podemos deducir que la TOAT confiere protección isquémica en el periodo de mayor riesgo, referido a los primeros 30 días posteriores al SCA o intervencionismo, y habiéndose de considerar la suspensión precoz (7-30 días) porque el riesgo hemorrágico aumenta de manera proporcional con el tiempo de tratamiento. Además, es interesante el planteamiento de IBPs como parte del tratamiento, porque protegen la mucosa gastrointestinal, siendo la causa más frecuente de sangrado en estos pacientes, si bien no la más grave.

Por último, la perspectiva de género no forma parte de la materia contemplada en el diseño y elaboración de los ensayos clínicos sobre TOAT realizados hasta el momento. El sesgo de género, según Ruíz-Cantero et al, aparece por una formación universitaria sesgada, con una limitación en la

detección, identificación y tratamiento en la práctica clínica, influyendo la industria y un mal diseño de los estudios que obvian factores diferenciales dependientes del sexo como pueden ser las concentraciones plasmáticas, la diferencia farmacocinética y grado de actividad del CYP450. ⁽²³⁾ Por consiguiente, se denota una laguna de investigación sobre los sesgos de género en la TOAT, que motiva y justifica su inclusión como objetivo en futuras investigaciones, dado que podría ser un factor cardinal en un manejo terapéutico más adecuado.

Las limitaciones de este trabajo se centran en el empleo de literatura científica que incluye pacientes con SCA y angina estable candidatos a cateterismo, pudiendo influir en el análisis de eficacia y seguridad del tratamiento, además de la posible infraestimación de población con SCA por la gravedad asociada. Asimismo, es reseñable la heterogeneidad en los criterios de definición de episodios isquémicos y hemorrágicos aplicados en los estudios. Por último, cabe mencionar que algunos estudios aplicaron el antecedente de hemorragia intracraneal como criterio de exclusión, pudiendo inferir en el análisis de seguridad y aplicabilidad de los resultados a la práctica médica. ^{(10,}

16)

CONCLUSIONES

La TOAT presenta suficiente evidencia de prevención trombótica, esencial en el periodo agudo tras un SCA. Dado el mayor riesgo hemorrágico durante su prescripción se debe contemplar la necesidad de minimizar su duración según el riesgo isquémico y/o hemorrágico, considerando incluso la DAT en caso de que el riesgo hemorrágico supere al isquémico.

La pauta posológica con mayor evidencia y de elección es la formada por DAPT con AAS y clopidogrel asociado ACOD como anticoagulante.

Para concluir, sería recomendable el planteamiento de estudios de intervención en los que se comparen los efectos terapéuticos por subgrupos de sexo, que permitan un acercamiento a las desigualdades de género en el manejo terapéutico del SCA, dado que la evidencia actual no está convenientemente estudiada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Llancaqueo M. Manejo del síndrome coronario agudo en el paciente adulto mayor. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2017 [citado 21 de enero de 2024];28(2):291-300. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-manejo-del-sindrome-coronario-agudo-S0716864017300457>
2. Fluschnik N, Becher PM, Schnabel R, Blankenberg S, Westermann D. Anticoagulation strategies in patients with atrial fibrillation after PCI or with ACS: The end of triple therapy? *Herz* [Internet]. 2018;43(1):20-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00059-017-4649-z>
3. Capodanno D. Triple antithrombotic therapy after ACS and PCI in patients on chronic oral anticoagulation: update. *Heart* [Internet]. 2018 [citado 21 de enero de 2024];104(23):1976-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29695514/>
4. De Caterina R, Goto S. Targeting thrombin long-term after an acute coronary syndrome: Opportunities and challenges. *Vascul Pharmacol* [Internet]. 2016; 81:1-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2016.03.003>
5. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunsø J, Gadsbøll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 [citado 21 de enero de 2024];170(16):1433-41. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/225918>
6. Reed GW, Cannon CP. Triple oral antithrombotic therapy in atrial fibrillation and coronary artery stenting. *Clin Cardiol* [Internet]. 2013 [citado 21 de enero de 2024];36(10):585-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23873635/>
7. Shin D, Mohanty BD, Lee ES. Dual versus triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention or acute coronary syndrome in patients with indication for anticoagulation: An updated meta-analysis. *Coron Artery Dis* [Internet]. 2018 [citado 27 de enero de 2024];29(8):670-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30222595/>
8. Goel S, Pasam RT, Sharma A, Gidwani U. Dual versus triple antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation: An updated meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* [Internet]. 2020;21(2):239-41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carrev.2019.08.015>
9. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman J-P, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2013;381(9872):1107-15. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)62177-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)62177-1)
10. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 [citado 21 de enero de 2024];375(25):2423-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959713/>
11. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [citado 21 de enero de 2024];377(16):1513-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844193/>
12. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting Stent implantation. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015;65(16):1619-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.050>

13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 [citado 21 de enero de 2024];361(12):1139-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19717844/>
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 [citado 21 de enero de 2024];365(10):883-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21830957/>
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 [citado 21 de enero de 2024];365(11):981-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21870978/>
16. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 [citado 21 de enero de 2024];380(16):1509-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883055/>
17. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, Bhatt DL, Mehran R, Cannon CP, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2019 [citado 21 de enero de 2024];4(8):747. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.1880>
18. Alonso J, Bueno H, Bardají A, García-Moll X, Badía X, Layola M, et al. Influencia del sexo en la mortalidad y el manejo del síndrome coronario agudo en España. *Rev Esp Cardiol Supl* [Internet]. 2009 [citado 21 de enero de 2024];8(4):8D-22D. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-influencia-del-sexo-mortalidad-el-articulo-S113135870873560X>
19. Ferraz-Torres M, Belzunegui-Otano T, Marín-Fernández B, Martínez-García Ó, Jiménez Fábregas X. Diferencias según sexo en el tratamiento y la evolución de los pacientes afectados de síndrome coronario agudo. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2014 [citado el 21 de enero de 2024]; 37(2):249–55. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272014000200008
20. El-Menyar AA, Al Suwaidi J. Impact of gender in patients with acute coronary syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2009 [citado 21 de enero de 2024];7(4):411-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19379065/>
21. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* [Internet]. 2023;44(38):3720-826. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
22. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, Eikelboom JW, Price MJ, Moliterno DJ, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: A North American perspective-2018 update. *Circulation* [Internet]. 2018;138(5):527-36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.118.034722>
23. Ruiz-Cantero M-T, Blasco-Blasco M, Chilet-Rosell E, Peiró AM. Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria. *Farm Hosp* [Internet]. 2020 [citado 21 de enero de 2024];44(3):109-13. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432020000300007&script=sci_arttext&lng=es

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Resultados del objetivo principal a partir de revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Estudio (año)	Tipo de estudio	Grupos de comparación	Objetivo primario	Duración	Resultados
Revisión sistemática Reed et al (2013)	Metaanálisis de Zhao et al	TOAT vs DAT en pacientes con implante de stent percutáneo	Beneficios y riesgos TOAT	Media 6-12 meses	<ul style="list-style-type: none"> Prevenición de MACE con TOAT (OR: 0,6; IC 95% 0,42-0,86; p= 0,005). Mortalidad global reducida (OR=0,59; IC 95% 0,39-0,90; p=0,01) Riesgo hemorrágico 2 veces superior con TOAT vs DAT (OR: 2,12; 95% IC 1,05 - 4,29; p=0,04).
Metaanálisis Doosup Shin et al (2018)	Análisis por subgrupos de 3 estudios observacionales	DAT vs TOAT en pacientes con SCA exclusivo con implante de stent	Eventos isquémicos	-	<ul style="list-style-type: none"> Aumento del riesgo de MACE en DAT (RR 1,51; IC 95% 1,14-2,09) y de IAM (RR 2,10; IC 95% 1,00-4,43)
Metaanálisis Goel et al (2020)	5 ensayos clínicos aleatorizados	TOAT vs DAT en pacientes con FA e implante de stent percutáneo (N= 10640) <ul style="list-style-type: none"> DAT = 5346 TAT = 5294 	Eficacia en la prevención tromboembólica y riesgo hemorrágico mediante criterios TIMI	12 meses	<ul style="list-style-type: none"> Variable compuesta de riesgo tromboembólico: muerte de etiología global OR = 0,92; IC 95% 0,71–1,18; P = 0,50; muerte de causa cardiovascular (OR = 1,00, IC 95% 0,73–1,39; P = 0,98), IAM (OR = 1,19; IC 95% 0,90–1,57; P = 0,24), Hemorragia mayor TIMI en DAT (OR: 0,65; IC 95% 0,45-0,94, P = 0,02)

Abreviaciones: TOAT, triple terapia; DAT, terapia dual; MACE, *Major Adverse Cardiac Events*, OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; IAM, infarto agudo de miocardio; TIMI, *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

Tabla 2. Resultados del objetivo principal a partir de estudios de intervención.

Estudio, año	Muestra (N)	Intervención	Control	Objetivo primario	Duración	Resultados
WOEST (2013)	N=573 (27% SCA) ACO con AVK con implante de stent percutáneo	<u>DAT:</u> clopidogrel 75 mg + Warfarina	<u>TOAT:</u> AAS + clopidogrel 75 mg + Warfarina	Riesgo hemorrágico (criterios TIMI)	12 meses	<ul style="list-style-type: none"> Eventos hemorrágicos 44,4% con TOAT vs 19,4% con DAT (HR: 0,36; IC 95% 0,26-0,50; p<0,001).
PIONER AF-PCI (2016)	N= 2124 (52% SCA) Pacientes con FA con implante de stent percutáneo	<u>Grupo 1:</u> Rivaroxabán 15 mg + iP2Y12 <u>Grupo 2:</u> Rivaroxabán 2,5 mg + iP2Y12 + AAS	<u>Grupo 3:</u> AVK + AAS + iP2Y12	Riesgo hemorrágico (criterios TIMI)	12 meses	<ul style="list-style-type: none"> Grupo 1: 16,8%; grupo 2: 18%; grupo 3: 26,7% (HR grupo 1 vs grupo 3: 0,56; IC 95% 0,47-0,76); (HR grupo 2 vs grupo 3: 0,63; IC 95% 0,5-0,8).
RE-DUAL PCI (2018)	N 2725 (51% SCA) Pacientes con FA con implante de stent percutáneo	<u>Grupo 1 DAT:</u> Dabigatrán 110 mg + iP2Y12 <u>Grupo 2 DAT:</u> Dabigatrán 150 mg + iP2Y12	<u>TOAT:</u> AVK + iP2Y12 + AAS (1-3 meses)	Eventos hemorrágicos mayores o clínicamente significativos	14 meses	<ul style="list-style-type: none"> Grupo 1 DAT: 15,4% vs 26,9% con TOAT (HR 0,52; IC 95% 0,42- 0,63). Grupo 2 DAT: 20,2% vs 25,7% con TOAT (HR 0,72; IC 95% 0,58-0,88).

Abreviaciones: SCA, síndrome coronario agudo; ACO, anticoagulación crónica; AVK; anticoagulantes antagonistas de la vitamina K; DAT, terapia dual; TOAT, triple terapia; TIMI, *Thrombolysis In Myocardial Infarction*; HR, Hazard ratio; IC, intervalo de confianza; FA, fibrilación auricular; iP2Y12, inhibidor del receptor plaquetario P2Y12; AAS, ácido acetilsalicílico;

Figura 1. Régimen antitrombótico recomendado en pacientes con síndrome coronario agudo y anticoagulación crónica. **European Society of Cardiology (ESC) 2023**

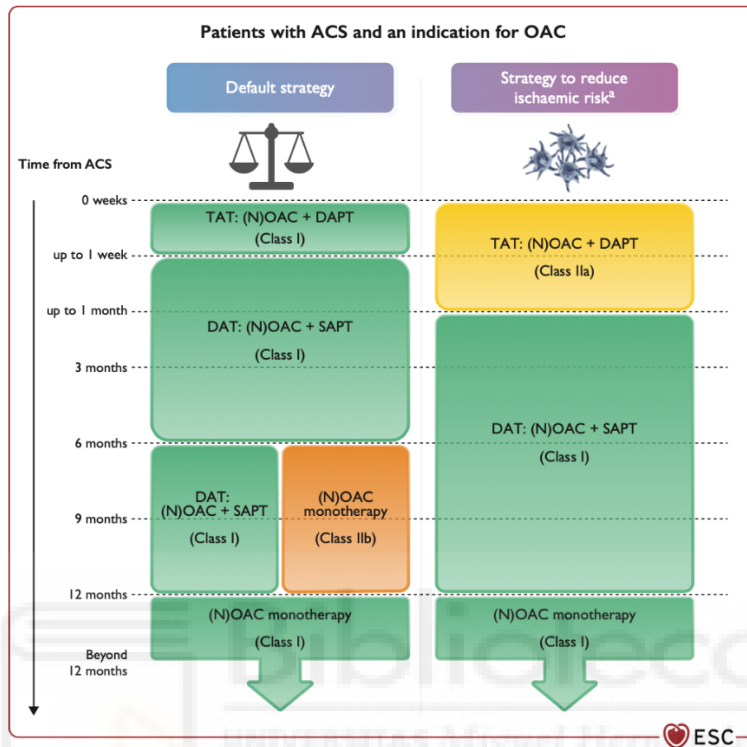


Figura 2. Régimen antitrombótico recomendado en pacientes con síndrome coronario agudo y anticoagulación crónica. **American Heart Association (AHA) 2021**

AF patients undergoing PCI—2021 North American Consensus			
Time from PCI	Default strategy	Patients at high ischemic/thrombotic and low bleeding risk	Patients at low ischemic/thrombotic or high bleeding risk
Peri-PCI	Triple Therapy (OAC + DAPT)	Triple Therapy (OAC + DAPT)	Triple Therapy (OAC + DAPT)
1 month	Double Therapy up to 12 months (OAC + P2Y ₁₂ inhibitor)	Triple Therapy up to 1 month (OAC + DAPT)	Double Therapy up to 6 months (OAC + P2Y ₁₂ inhibitor)
3 months		Double Therapy up to 12 months (OAC + P2Y ₁₂ inhibitor)	
6 months			OAC alone
12 months	OAC alone	OAC alone	OAC alone
>12 months			

Peri-PCI period: inpatient stay until time of discharge or a few days longer, up to 1 week post-PCI.
 OAC: prefer a NOAC over VKA if no contraindications.
 Clopidogrel is the P2Y₁₂ inhibitor of choice; ticagrelor may be considered in patients at high thrombotic and acceptable bleeding risks; avoid prasugrel.
 Continuation of antiplatelet therapy in adjunct to OAC beyond one-year should be considered only for select patients with high risk for ischemic recurrences and low bleeding risk.

ANEXOS

Anexo 1. Abreviaturas empleadas según el orden de aparición

SCA- Síndrome Coronario Agudo

AAS- Ácido acetilsalicílico

iP2Y12- Inhibidor del receptor plaquetario P2Y12

IAM- Infarto Agudo de Miocardio

DAPT- Doble antiagregación plaquetaria

ACO- Anticoagulación crónica

FA- Fibrilación auricular

AVK- Antagonista de la vitamina K

ACOD- Anticoagulante de acción directa

TOAT- Triple terapia

DAT- Doble terapia o terapia dual

INR- Índice internacional normalizado (medición del tiempo de protrombina)

MeSH- Medical Subject Headings

IC- Intervalo de confianza

MACE- Major Adverse Cardiac Events

IECA- Inhibidor del enzima conversor de angiotensina

SCASEST- Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

SCACEST- Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

ESC- European Society of Cardiology

AHA- American Heart Assotiation

Anexo 2. Criterios de sangrado mayor mediante *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) score, definidos por alguno de los siguientes:

- Hemorragia intracraneal
- Signos clínicos evidentes de sangrado asociado a un descenso de la hemoglobina (Hb) ≥ 5 g/dL, o una caída del hematocrito $\geq 15\%$.
- Hemorragia fatal que provoque el fallecimiento en los primeros 7 días.

Anexo 3. Criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH) de sangrado mayor:

Hemorragia clínicamente evidente (incluidas las pruebas de imagen), con al menos uno de los siguientes criterios:

- Hemorragia fatal
- Sangrado en órganos de riesgo vital o crítico: hemorragia intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular o pericárdico, o sangrado intramuscular que asocia síndrome compartimental.
- Descenso en la Hb ≥ 2 g/dL o necesidad de transfusión de ≥ 2 concentrados de hemáticos