

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

TENECTEPLASA COMO TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO:
EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD



MARÍA ELISA VILLEDA RODRÍGUEZ

CHIQUMULA, GUATEMALA, JULIO 2023

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

TENECTEPLASA COMO TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO:
EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD

TRABAJO DE GRADUACIÓN

Sometido a consideración del Honorable Consejo Directivo

Por

MARÍA ELISA VILLEDA RODRÍGUEZ

Al conferírsele el título de

MÉDICA Y CIRUJANA

En el grado académico de

LICENCIADA

CHIQUEMULA, GUATEMALA, JULIO 2023

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO**



**RECTOR
M.A. WALTER RAMIRO MAZARIEGOS BIOLIS**

CONSEJO DIRECTIVO

Presidente:	Ing. Zoo. Merlin Wilfrido Osorio López
Representante de Profesores:	Mtro. Helmuth César Catalán Juárez
Representante de Profesores:	Mtro. José Emerio Guevara Auxume
Representante de Graduados:	Ing. Agr. Henry Estuardo Velásquez
Representante de Estudiantes:	A.T. Zoila Lucrecia Argueta Ramon
Representante de Estudiantes:	Br. Juan Carlos Lemus López
Secretaria:	Lcda. Yessica Azucena oliva Monroy

AUTORIDADES ACADÉMICAS

Coordinador Académico:	Mtro. Carlos Leonel Cerna Ramírez
Coordinador de Carrera:	Dr. Ronaldo Armando Retana Albanés

**ORGANISMO COORDINADOR DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN E
INVESTIGACIÓN DE MEDICINA**

Presidente y revisor:	Dr. Rory René Vides Alonzo
Secretario y revisor:	Mtro. Christian Edwin Sosa Sancé
Vocal y revisor:	Mtro. Edwin Danilo Mazariegos Albanés

Chiquimula, julio de 2023.

Señores
Miembros del Consejo Directivo
Centro Universitario de Oriente
Universidad de San Carlos de Guatemala
Chiquimula, Ciudad

Respetables señores:

En cumplimiento de lo establecido por los estatutos de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Centro Universitario de Oriente, he decidido realizar un estudio de modalidad MONOGRAFÍA, el cual llevará por título **“TENECTEPLASA COMO TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO: EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD”**, el cual será realizado bajo la asesoría del Dr. Carlos Enrique Osorio Rivas, Col. 22,249.

Agradeciendo de antemano su atención en espera de su respuesta.

Atentamente



María Elisa Villeda Rodríguez

Carnet: 201742062

Médico y Cirujano

Chiquimula, abril de 2023.

Director

Lic. Zoo. Merlin Wilfrido Osorio López

Centro Universitario de Oriente

Universidad de San Carlos de Guatemala

Señor director:

En atención a la designación efectuada por la Comisión de Trabajos de Graduación para asesorar a la Bachiller en Ciencias y Letras, María Elisa Villeda Rodríguez, con carnet universitario 201742062, en el trabajo de graduación titulado **"Tenecteplasa como Tratamiento Trombolítico: Efectividad y Seguridad"**, me dirijo a usted para informarle que he procedido a revisar y orientar al sustentante sobre el contenido de dicho trabajo.

En este sentido, el tema desarrollado plantea describir los efectos de Tenecteplasa como tratamiento trombolítico, su eficacia y seguridad, por lo que en mi opinión reúne los requisitos exigidos por las normas pertinentes, razón por la cual recomiendo la aprobación para su discusión en el Examen General de Trabajos de Graduación, previo a optar el título de Médica y Cirujana en el grado académico de Licenciatura.

"D Y ENSEÑAD A TODOS"

Carlos Osorio Rivas
MÉDICO Y CIRUJANO
COL. 22,249

(f)

Dr. Carlos Osorio Rivas

Colegiado No. 22,249



Chiquimula, 01 de junio de 2023
Ref. OCTG-036-2023

Lic. Zoot. Merlin Wilfrido Osorio López
Director
Centro Universitario de Oriente CUNORI

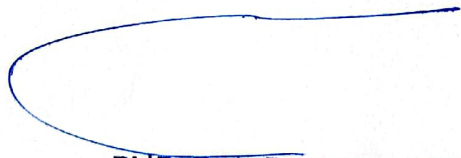
Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente, deseando éxitos y bendiciones en las actividades que realiza.

Por medio de la presente es para notificarle que la estudiante **MARÍA ELISA VILLEDA RODRÍGUEZ**, identificada con el número de carné 201742062, quien ha finalizado su Trabajo de Graduación titulado **"TENECTEPLASA COMO TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO: EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD"**, estudio asesorado por el Dr. Carlos Enrique Osorio Rivas colegiado 22,249, quien avala el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, se autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Público previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana en el grado de Licenciada.

Sin otro particular, atentamente.

"Id y Enseñad a Todos"


Ph.D. Rory René Vides Alonzo
-Presidente del Organismo Coordinador de Trabajos de
Graduación- Carrera de Médico y Cirujano-CUNORI



UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE
GUATEMALA CENTRO UNIVERSITARIO DE
ORIENTE CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO



Chiquimula 21 de junio de 2023

Ref.MYC-62-2023

Lic. Merlin Wilfrido Osorio López
Director
Centro Universitario de Oriente CUNORI

Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente deseándole éxitos y bendiciones en su diaria labor.

Por medio de la presente es para notificarle que la estudiante **MARÍA ELISA VILLEDA RODRÍGUEZ**, identificada con el número de carné 201742062, quien ha finalizado el informe final del Trabajo de Graduación denominado **“TENECTEPLASA COMO TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO: EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD”**, estudio asesorado por el Dr. Carlos Enrique Osorio Rivas colegiado 22,249, quien extiende la constancia donde avala el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, se autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Público previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana en el grado de Licenciada.

Sin otro particular, atentamente.

“Id y Enseñad a Todos”

PhD. Ronaldo Armando Retana Albanés
-Coordinador-
Carrera de Médico y Cirujano-
CUNORI-



Finca El Zapotillo, zona 5, Chiquimula
PBX 78730300 – Extensión 1027 Carrera de Médico y Cirujano
www.cunori.edu.gt

Cc/ Archivo-mdo.

D-TG-MyC-121/2023

EL INFRASCRITO DIRECTOR DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, POR ESTE MEDIO **HACE CONSTAR QUE:** Conoció el Trabajo de Graduación que efectuó la estudiante **MARÍA ELISA VILLEDA RODRÍGUEZ** titulado **“TENECTEPLASA COMO TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO: EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD”**, trabajo que cuenta con el aval del Revisor y del Coordinador de Trabajos de Graduación, de la carrera de Médico y Cirujano. Por tanto, la Dirección del CUNORI, con base en las facultades que le otorgan las Normas y Reglamentos de Legislación Universitaria, **AUTORIZA** que el documento sea publicado como **Trabajo de Graduación** a Nivel de Licenciatura, previo a obtener el título de **MÉDICA Y CIRUJANA**.

Se extiende la presente en la ciudad de Chiquimula, a cinco de julio de dos mil veintitrés.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Lic. Zoot. Merlin Wilfrido Osorio López

DIRECTOR
CUNORI – USAC



AGRADECIMIENTOS

A DIOS

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS

A MI FAMILIA

A MI NOVIO

A MIS AMIGOS

A LA UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA

AL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE

AL COORDINADOR DE LA CARRERA Y CATEDRÁTICO

Dr. Ronaldo Retana Albanés

A LOS REVISORES Y CATEDRÁTICOS

Dr. Rory René Vides Alonzo

MSc. Christian Edwin Sosa Sancé

MSc. Edwin Danilo Mazariegos Albanés

A MIS CATEDRÁTICOS

A MI ASESOR

Dr. Carlos Enrique Osorio Rivas

AL HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA

A LOS DEPARTAMENTOS DE CHIQUIMULA Y ZACAPA

ACTO QUE DEDICO

A DIOS: Por la vida, por darme las oportunidades, por darme sabiduría, fortaleza, por permitirme llegar hasta acá; por nunca abandonarme, por ser mi alegría en los mejores momentos y mi fortaleza en los momentos más difíciles, porque todo se lo debo a Él.

A MIS PADRES: José Romilio Villeda Maderos y Maribel del Carmen Rodríguez, por su amor incondicional, por siempre creer en mí, por siempre ser mi apoyo y mi lugar seguro, por buscar siempre lo mejor para sus hijos, y velar porque nunca nos faltara nada, porque es gracias a ustedes que estoy aquí. Por ser mi ejemplo de vida, gracias por nunca dejarme sola; los amo.

A MIS HERMANOS: Romilio Josué, José Damián, Carolina Maribel, Madelyn Rosaura, Claudia Sucelly y Estéfany María Villeda Rodríguez, por ser un ejemplo para mí, por apoyarme y siempre tener un consejo cuando más lo he necesitado, por ser mi compañía en todo momento, y por compartir mis triunfos, los quiero incondicionalmente.

A MI FAMILIA: a mis abuelos, porque sé que desde el cielo están orgullosos de mí; a mis sobrinos, Marlon, Daira, Mariángel, Andreé, Ariana, Sofía, Angie, Ian y Jose Víctor, por siempre ser alegría en mi vida, porque en los peores momentos bastaba estar con ustedes para alegrarme el día. A mi familia en general, por creer en mí.

A MI NOVIO: Ricardo Andrés García, por siempre ser mi apoyo, por creer en mí de manera incondicional, por estar en los mejores y peores momentos, gracias por nunca dejarme sola, por cuidarme y siempre recordarme de lo que soy capaz.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS: Por ser apoyo y tranquilidad en los momentos difíciles; por siempre estar, muchas veces a pesar de la distancia y la falta de tiempo, porque juntos estamos alcanzando nuestras metas.

A MI ASESOR: Dr. Carlos Osorio Rivas, por su tiempo, dedicación y paciencia, gracias por ser mi guía en este proceso, pero sobre todo, gracias por ser mi amigo y siempre impulsarme a ser mejor.

A MIS CATEDRÁTICOS: a todos sin excepción, ya que han sido parte fundamental de mi proceso de formación como profesional, gracias por enseñar con amor y dedicación.

AL HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA: por abrirme sus puertas y permitir formarme como médico, por haber sido mi segundo hogar durante los años de formación, por todas las experiencias vividas, que siempre voy a atesorar.

AL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE: por ser luz y llevar el conocimiento al alcance de todo oriente, por abrirme sus puertas y brindarme educación de calidad, por darme la oportunidad de formarme como profesional.

TENECTEPLASA COMO TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO: EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD

María E. Villeda¹, Dr. Carlos E. Osorio², Dr. Ronaldo A. Retana³, Mtro. Edwin D. Mazariegos⁴,
Dr. Rory Vides⁴, Mtro. Christian E. Sosa⁴.

Universidad San Carlos de Guatemala, Centro Universitario de Oriente, Finca el Zapotillo, zona
5 Chiquimula, Tel: 78730300, ext. 1027

Resumen

Introducción: En 2016 el 70% de muertes mundiales se debieron a enfermedades no transmisibles, 31.4% fue causado por enfermedades cardiovasculares. Las enfermedades de origen trombótico producen isquemia del tejido afectado al ocasionar una obstrucción parcial o total; el tratamiento inmediato con fármacos trombolíticos endovenosos puede restaurar el flujo sanguíneo de las áreas afectadas. **Material y Métodos:** Para la elaboración de la presente monografía, se llevó a cabo una revisión sistemática de distintas fuentes de información médica, incluyendo evidencia actualizada y de alta calidad. **Resultados y Discusión:** Tenecteplasa se une al fibrinógeno 10 veces más que alteplasa y estreptoquinasa, lo cual la convierte en un mejor agente trombolítico, con menor riesgo de efectos secundarios; ha demostrado superioridad en infarto agudo de miocardio mejorando significativamente la recanalización previo a intervención coronaria percutánea y las tasas de mortalidad a 30 días; en evento cerebrovascular isquémico presenta superioridad en la reperusión de la lesión isquémica, mejoría clínica alcanzando recuperación sin discapacidad del 57,9 %, en TEP demuestra mejores resultados, con una recuperación más rápida disminuyendo el riesgo de descompensación hemodinámica 3 puntos porcentuales. **Conclusión:** Tenecteplasa posee superioridad sobre el resto de agentes trombolíticos, ha demostrado una mayor efectividad, mejorando las tasas de mortalidad, mayor reperusión de lesiones isquémicas, mejoría clínica en 24 horas y recuperación a los 90 días; además, es un fármaco con mayor seguridad debido a su administración en bolus único, su dosificación basada en el peso y menor asociación a efectos adversos.

Palabras Clave: isquemia, reperusión, trombólisis, Tenecteplasa, efectividad, seguridad.

¹ Investigador

² Asesor

³ Coordinador de la carrera Médico y Cirujano, CUNORI

⁴ Revisores de tesis

TENECTEPLASA AS A THROMBOLYTIC TREATMENT: EFFECTIVENESS AND SAFETY

María E. Villeda¹, Dr. Carlos E. Osorio², Dr. Ronaldo A. Retana³, Mtr. Edwin D. Mazariegos⁴, Dr. Rory Vides⁴, Mtro. Christian E. Sosa⁴.

University of San Carlos of Guatemala, Eastern University Center, CUNORI. Zapotillo farm, zone 5 Chiquimula, tel. 78730300 ext. 1027.

Abstract

Introduction: In 2016, more than 70% of all deaths in the world were due to Introduction: In 2016, 70% of world deaths were due to non-communicable diseases, 31.4% were caused by cardiovascular diseases. Diseases of thrombotic origin produce ischemia of the affected tissue by causing partial or total obstruction; immediate treatment with intravenous thrombolytic drugs can restore blood flow to affected areas. **Material and Methods:** For the preparation of this monograph, a systematic review of different sources of medical information was carried out, including updated and high-quality evidence. **Results and Discussion:** Tenecteplase binds fibrinogen 10 times more than alteplase and streptokinase, which makes it a better thrombolytic agent, with less risk of side effects; it has shown superiority in acute myocardial infarction, significantly improving recanalization prior to percutaneous coronary intervention and 30-day mortality rates; In ischemic cerebrovascular event, it presents superiority in the reperfusion of the ischemic lesion, clinical improvement reaching recovery without disability of 57.9%, in TEP it shows better results, with faster recovery, reducing the risk of hemodynamic decompensation by 3 percentage points. **Conclusion:** Tenecteplase has superiority over the rest of the thrombolytic agents, it has shown greater effectiveness, improving mortality rates, greater reperfusion of ischemic lesions, clinical improvement in 24 hours and recovery after 90 days; It is also a drug with greater safety due to its administration in a single bolus, its dosage based on weight, and less association with adverse effects.

Keywords: ischemia, reperfusion, thrombolysis, Tenecteplase, effectiveness, safety.

¹ Researcher

² Adviser

³ Coordinator of the Medical and Surgeon career, CUNORI

⁴ Thesis Reviewers

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	i
I. JUSTIFICACIÓN	1
II. OBJETIVOS	3
III. PRINCIPALES FUENTES DE INFORMACIÓN	4
IV. MARCO TEÓRICO	7
Capítulo 1. EVENTOS TROMBÓTICOS	7
1.1. Infarto Agudo de Miocardio	7
1.1.1. Definición	7
1.1.2. Fisiopatología	7
1.1.3. Presentación clínica	8
1.1.4. Diagnóstico	9
1.1.5. Abordaje terapéutico	10
1.2. Evento Cerebrovascular Isquémico	15
1.2.1. Definición	15
1.2.2. Fisiopatología	15
1.2.3. Presentación clínica	17
1.2.4. Diagnóstico	17
1.2.5. Abordaje terapéutico	19
1.3. Tromboembolia Pulmonar	21
1.3.1. Definición	21
1.3.2. Fisiopatología	22
1.3.3. Presentación clínica	23
1.3.4. Diagnóstico	24
1.3.5. Abordaje terapéutico	25
Capítulo 2. TENECTEPLASA COMO TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO	27
2.1. Propiedades farmacológicas	27
2.1.1. Descripción	27
2.1.2. Farmacocinética	27
2.1.3. Farmacodinamia	28
2.1.4. Presentación	29
2.2. Mecanismo de acción	29

2.3. Tratamiento Trombolítico	30
2.3.1. Tratamiento Trombolítico en IAM	30
2.3.2. Tratamiento Trombolítico en ECV Isquémico	31
2.3.3. Tratamiento Trombolítico en TEP	34
2.4. Contraindicaciones	34
2.4.1. Contraindicaciones absolutas	34
2.4.2. Contraindicaciones relativas	35
2.5. Efectos adversos	35
V. CRONOGRAMA	37
VI. PRESUPUESTO	38
VII. CONCLUSIONES	39
VIII. RECOMENDACIONES	41
IX. REFERENCIAS	42
X. ANEXOS	48

LISTA DE TABLAS

		Página
1	Escala ABCD2	49
2	Escala de Cincinnati	50
3	Escala de RANKIN Modificada	50
4	Escala de NIHSS	51
5	Escala de PERC	52
6	Escala de Wells Modificada	52
7	Escala revisada de Ginebra	53
8	Dosis de Tenecteplasa	53
9	Dosis de Tenecteplasa según peso y edad en IAM	54
10	Reacciones adversas por Tenecteplasa	54

LISTA DE FIGURAS

		Página
1	Ruptura de placa coronaria vulnerable	48
2	Fisiopatología de IAMCEST y IAMSEST	48
3	Triada de Virchow	49

LISTA DE ABREVIATURAS

ACC	Colegio Americano de Cardiología
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AHA	Asociación Americana del Corazón
ASA	Ácido Acetilsalicílico
AUC	Área bajo la curva
CPK	Creatina fosfocinasa
ECV	Evento Cerebrovascular
ECG	Electrocardiograma
ESO	Organización Europea de Ictus
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IAMCEST	Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST
IAMSEST	Infarto Agudo de Miocardio sin elevación del segmento ST
ICP	Intervención Coronaria Percutánea
INR	Índice Internacional Normalizado
IQB	Instituto de Química Biológica
IV	Intravenoso
LAPSS	Prueba de detección de Ictus prehospitalaria de Los Ángeles
LDH	Lactato Deshidrogenasa
NIHSS	Escala de Ictus de los Institutos Nacionales de la Salud
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAS	Presión Arterial Sistólica
PESI	Índice de Severidad del Embolismo Pulmonar
RM	Resonancia Magnética
SC	Subcutáneo
TC	Tomografía Computarizada
TEP	Tromboembolia Pulmonar
TMP	Tiempo medio de Permanencia

TNK	Tenecteplasa
tPA	Activador tisular del Plasminógeno
TVP	Trombosis Venosa Profunda

INTRODUCCIÓN

Durante el año 2016 se evidenció que más del 70 % del total de muertes a nivel mundial se debieron a las enfermedades no transmisibles. Casi un tercio de estas, específicamente el 31,4 %, fue causado por las enfermedades cardiovasculares, las cuales constituyen la primera causa de muerte a nivel mundial (Álvarez Monay et al., 2021).

Así mismo, a través de los años la Organización Mundial de la Salud ha descrito que entre las principales causas de mortalidad en el mundo se encuentran las cardiopatías isquémicas y el accidente cerebrovascular (Rego Ávila et al., 2020).

Dentro de este contexto, cabe mencionar que el infarto agudo de miocardio es un evento de necrosis del músculo cardíaco ocasionado por una obstrucción coronaria sostenida. Los autores destacan que la cardiopatía isquémica es la causa más común de muerte en el mundo, tanto el infarto agudo de miocardio con o sin elevación del segmento ST (IAMCEST o IAMSEST, respectivamente) son una urgencia cardíaca común y poseen un alto potencial de morbilidad y mortalidad (Borrayo-Sánchez et al., 2018).

Así mismo, la enfermedad cerebro vascular se define por cualquier anomalía en el encéfalo que sea consecuencia de alteraciones en vasos sanguíneos y que conlleven a la oclusión o ruptura del vaso. Los eventos cerebrovasculares se dividen en un 80 al 85% de origen isquémico y el 15 al 20% restante de origen hemorrágico (Curay Macas, 2018).

Para finalizar con las enfermedades cardiovasculares de mayor relevancia, se menciona a su vez la tromboembolia pulmonar; el centro de control y prevención de enfermedades de Estados Unidos estima que hay alrededor de 60,000 a 100,000 muertes al año por tromboembolismo pulmonar; siendo la tercera causa de muerte de origen cardiovascular a nivel mundial, justo después del EVC e IAM (Gómez-Melo et al., 2022).

Cabe destacar que las diversas enfermedades de origen trombótico producen isquemia del tejido afectado ya que ocasionan una obstrucción parcial o total; el tratamiento inmediato con fármacos trombolíticos endovenosos puede llegar a restaurar el flujo sanguíneo a nivel de dichas áreas. La trombólisis consiste en recanalizar precozmente una arteria ocluida mediante la lisis o ruptura del trombo o coágulo que la obstruye (De Rio Monteluis y Cruz Carranza, 2019).

Dentro del tratamiento trombolítico se destaca tenecteplasa (TNK), un fármaco que constituye una terapia ampliamente aceptada a nivel mundial, es una proteína recombinante activadora del plasminógeno que se administra por vía intravenosa, dicho fármaco se une al componente fibrina del trombo y convierte selectivamente el plasminógeno en plasmina, degradando así la matriz de fibrina del trombo (Álvarez et al., 2021).

La tenecteplasa se administra en bolo único, lo que la convierte en una alternativa atractiva a la alteplasa en el tratamiento trombolítico, la administración es más simple y lleva menos tiempo en un entorno de emergencia (Mahmood & Muir, 2022).

I. JUSTIFICACIÓN

Según la Organización Mundial de la salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares son un grupo de enfermedades que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos y representan la principal causa de muerte y de discapacidad en todo el mundo (Álvarez Monay et al., 2021).

Entre estas destacan los eventos trombóticos de mayor prevalencia e impacto. Citando diversos autores, cabe destacar el infarto agudo de miocardio, que según el informe del Ministerio de Salud Americano que se publicó en el año 2016, estima en 15,5 millones su prevalencia y se calcula que ocurren 600,000 nuevos infartos agudo de miocardio cada año (Plain Pazos et al., 2019); así mismo se encuentran los eventos cerebrovasculares (ECV) que son la principal causa de discapacidad y la cuarta causa de muerte en países desarrollados (Pigretti et al., 2019); finalmente la enfermedad tromboembólica venosa, cuya principal presentación clínica es la tromboembolia pulmonar (TEP), siendo el tercer síndrome cardiovascular agudo más frecuente, con tasas de incidencia anual de 39-115 por cada 100,000 habitantes (Konstantinides et al., 2020).

Según González Aguilar et al. (2022) los factores de riesgo cardiovascular se dividen en clásicos y no convencionales. Dentro de los clásicos se incluyen género, edad, hipertensión arterial, dislipidemias, tabaquismo, obesidad y sedentarismo. Sin embargo, en los últimos años han cobrado importancia los factores de riesgo “no convencionales”, dentro de las cuales se describen una serie de exposiciones ambientales y aspectos conductuales.

Así mismo, durante los últimos años se ha evidenciado un aumento en la incidencia de eventos trombóticos, lo cual se relaciona con dichos factores ambientales, así mismo la aparición de la pandemia de SARS-COV2, cuya patología favorece la aparición de un estado protrombótico, ha favorecido de manera importante al incremento de dichos eventos (Rodríguez Perón, 2021).

Las patologías trombóticas antes mencionadas constituyen algunas de las principales causas de muerte actualmente, así como de morbilidad debido a sus secuelas a mediano y largo plazo, lo cual repercute de manera importante en la calidad de vida de la población afectada; es importante también recalcar que una de las líneas terapéuticas con mayor utilidad en estos casos es la Trombólisis, la cual tiene como objetivo restaurar el flujo sanguíneo a nivel de las áreas afectadas en estas entidades, y así reducir la morbimortalidad y discapacidad subsecuentes.

Según Li et al. (2022) TNK es un mejor agente trombolítico con menor riesgo de efectos secundarios, en los últimos años ha demostrado poseer superioridad en la reperusión de áreas isquémicas y recuperación de eventos trombóticos; es un fármaco cuya dosis se administra basada en el peso por lo que brinda a los profesionales un rango terapéutico más controlado, asociándose a menos efectos adversos y aumentando así su seguridad.

TNK es una terapia que se encuentra en auge a nivel mundial por su seguridad y efectividad, actualmente es un fármaco que se ha empezado a implementar en nuestro país, estando disponible en Hospital Roosevelt, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) y Hospital Regional de Zacapa. Es por lo anterior que surge la necesidad de conocer a fondo la fisiopatología de los diversos eventos trombóticos, así como su tratamiento óptimo con fármacos trombolíticos, en este caso enfocado en Tenecteplasa, para poder brindar un abordaje integral a dichas afecciones y disminuir así sus consecuencias posteriores.

II. OBJETIVOS

a. Objetivo General

Describir la efectividad y seguridad de Tenecteplasa como tratamiento trombolítico.

b. Objetivos Específicos

1. Mencionar el mecanismo fisiopatológico de los principales eventos trombóticos mayores.
2. Enumerar las principales propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de Tenecteplasa.
3. Identificar los principales efectos adversos del tratamiento trombolítico con Tenecteplasa.
4. Describir los efectos del tratamiento trombolítico con Tenecteplasa en los eventos trombóticos: infarto agudo de miocardio, evento cerebrovascular isquémico y tromboembolia pulmonar.

III. PRINCIPALES FUENTES DE INFORMACIÓN

FUENTES PRIMARIAS
1. Alamowitch, S. et al. (2023). European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke.
2. Álvarez Monay, A. et al. (2021). Evaluación del perfil de utilización de tenecteplasa en una gerencia autonómica de urgencias y emergencias extrahospitalarias.
3. Borrayo-Sánchez, G. et al. (2018). Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: código I.
4. Dattoli-García et al. (2021). Infarto agudo de miocardio: revisión sobre factores de riesgo, etiología, hallazgos angiográficos y desenlaces en pacientes jóvenes.
5. Delgado, E. (2020). Evento cerebrovascular isquémico aterotrombótico: estudio de caso.
6. Ministerio de Salud de Chile, Departamento de Enfermedades No Transmisibles. (2018). Protocolo Tenecteplase 2018.
7. Donoso, R. F., Gómez, N. y Rodríguez, A. (2021). Manejo inicial y tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico: una visión futura.
8. Escobar, E. y Akel, C. (2019). Infarto agudo de miocardio: conducta en el período prehospitalario.
9. Gómez-Melo, L. et al. (2022). Tromboembolia pulmonar.
10. González Aguilar, M. J., Otoyá Chaves, F. y Santisteban Garro, C. (2022). Exposiciones ambientales como factores de riesgo cardiovascular no convencionales e intervenciones asociadas
11. Grau García, M. et al. (2023). Actualización del código ictus en urgencias.
12. Kahn, S. R. y de Wit, K. (2022). Pulmonary Embolism.
13. Konstantinides, S. et al. (2020). Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda.
14. Li, G., Wang, C., Wang, S., Xiong, Y. y Zhao, X. (2022). Tenecteplase in ischemic stroke: challenge and opportunity.
15. Mahmood, A. y Muir, K. W. (2022). Tenecteplase or alteplase: what Is the thrombolytic agent of the future?

16. Meyer, G. et al. (2014). Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism.
17. Pigretti, S. et al. (2019). Consenso sobre accidente cerebrovascular isquémico agudo.
18. Piñar Sancho, G., Abarca Zúñiga, V. y Moya Corea, S. (2021). Diagnóstico y manejo actualizado del tromboembolismo pulmonar agudo.
19. Plain Pazos, C. et al (2019). Comportamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes hospitalizados
20. Rifrani Puyade, G. D., Bozikovich, C., Guaglianone, D., Fruci, L., Pires, N. y Lovesio, C. 2018). Tromboembolismo Pulmonar.
21. Rifrani Puyade, G. D., Bozikovich, C., Guaglianone, D., Fruci, L., Pires, N. y Lovesio, C. 2018). Tromboembolismo Pulmonar.
22. Rodríguez Perón, J. M. (2021). Biomarcadores cardiacos de aterotrombosis y su implicación en la estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular.
23. Salas Martínez, N. M., Lam Mosquerab, I. E., Sornoza Moreira, K. M. y Cifuentes Casquete, K. K. (2019). Evento cerebrovascular isquémico vs hemorrágico.
24. Steg, G. et al. (2013). Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST.
25. Valladares Carvajal, F. J. et al. (2022). Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: guía de práctica clínica

FUENTES SECUNDARIAS
1. European Medicines Agency. (2023). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Metalyse 8 000 unidades polvo y disolvente para solución inyectable.
2. Curay Macas, T. S. (2018). Complicaciones en pacientes hospitalizados con evento cerebro vascular isquémico [tesis de licenciatura, Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas].
3. De Rio Monteluis, C. P y Cruz Carranza, J. (2019). Tiempo de administración de trombolíticos endovenosos en pacientes con ACV isquémico para limitar el daño y la discapacidad [tesis de licenciatura, Universidad Privada Norbert Wiener, facultad de Ciencias de la Salud].
4. Instituto Químico Biológico. (2015). Vademecum Tenecteplasa.

IV. MARCO TEÓRICO

Capítulo 1. EVENTOS TROMBÓTICOS

1.1. Infarto Agudo de Miocardio

1.1.1. Definición

El infarto agudo de miocardio es un evento de necrosis miocárdica causado por una obstrucción coronaria sostenida que es secundaria a un síndrome isquémico inestable. En la práctica, el trastorno se diagnostica y se evalúa sobre la base clínica, el electrocardiograma (ECG), pruebas bioquímicas, imágenes invasivas y no invasivas, y la evaluación patológica (Borrayo-Sánchez et al., 2018).

Así mismo, dichos autores también mencionan que el IAM se clasifica sobre la base de la presencia o ausencia de elevación del segmento ST en el ECG y se puede clasificar en cinco tipos: 1. Debido a una aterotrombosis coronaria. 2. Debido a una falta de coincidencia de oferta y demanda que no es secundaria a una aterotrombosis aguda. 3. Infarto que genera la muerte repentina sin oportunidad de biomarcador o la confirmación por ECG. 4. Infarto relacionado con una intervención coronaria (Tipo 4a: IAM asociado con intervencionismo coronario percutáneo en menos de 48h; Tipo 4b: IAM asociado con trombosis de endoprótesis vascular (stent), demostrado por angiografía o autopsia; Tipo 4c: IAM asociado a reestenosis del stent o reestenosis después de angioplastia con balón en territorio del infarto). 5. Infarto relacionado con la trombosis de un stent coronario.

1.1.2. Fisiopatología

El mecanismo habitual de iniciación para el infarto agudo de miocardio es la ruptura o erosión de una placa coronaria vulnerable, aterosclerótica y cargada de lípidos, lo cual resulta en la exposición de la sangre circulante a materiales del centro lipídico y matriciales altamente trombogénicos en la placa (Borrayo-Sánchez et al., 2018).

Recalcando así que un trombo de oclusión total conduce típicamente a un Infarto Agudo de Miocardio con elevación del Segmento ST (IAMCEST). La oclusión parcial, o la oclusión en presencia de circulación colateral, resulta en angina inestable o infarto sin elevación del segmento ST (es decir, un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST).

1.1.3. Presentación clínica

Los pacientes con IAMCEST pueden presentarse con malestar torácico típico de tipo isquémico o con disnea, náuseas, debilidad inexplicable, pérdida del estado de alerta o una combinación de estos síntomas (Borrayo-Sánchez et al., 2018).

El tipo de presentación más frecuente es el dolor precordial típico en el 81-95%, seguido de síntomas neurovegetativos en el 87% y paro cardíaco o arritmias letales en el 1.5-11% (Dattoli-García et al., 2021).

Los síntomas se manifiestan con forma dolorosa precordial típica: historia de malestar/dolor centro torácico (área difusa) de 20 minutos o más de duración (son posibles otras localizaciones como la epigástrica o interescapular), que aparece en reposo o en ejercicio, no alivia totalmente con la nitroglicerina, no se modifica con los movimientos musculares, respiratorios ni con la postura. La molestia puede describirse como algo que aprieta, pesa, ahoga, arde, quema, o solo como dolor, de intensidad variable, a menudo ligera (especialmente en ancianos). Rara vez es punzante o muy localizada. Datos importantes son la posibilidad de irradiación a zonas como: el cuello, mandíbula, hombro (s), brazo (s), muñeca (s) o la espalda y la asociación de manifestaciones como disnea, sudoración, frialdad, náuseas y vómitos (estas últimas aisladas o en combinación) (Valladares Carvajal et al., 2022).

Los autores resaltan que los pacientes con IAMCEST pueden presentarse con complicaciones como edema pulmonar agudo, choque, síncope, arritmias diversas o accidente vascular encefálico. Entre el 30 y el 60% hay pródromos días o semanas antes (angina nueva).

Una mayor proporción de pacientes jóvenes tiene un IAMCEST como presentación (70%), mientras que los pacientes no jóvenes lo hacen tanto con IAM con o sin elevación del ST en la mitad de los casos (Dattoli-García et al., 2021).

1.1.4. Diagnóstico

La atención al IAMCEST, incluidos el diagnóstico y el tratamiento, comienza con el primer contacto médico, definido como el momento de la primera evaluación del paciente realizado por un galeno, personal paramédico u otro personal de urgencias, con capacidad para obtener e interpretar el electrocardiograma (ECG) y proporcionar intervenciones iniciales (por ejemplo: la desfibrilación). El diagnóstico de IAMCEST se define como el momento en que se interpreta el ECG de un paciente con síntomas de isquemia y elevación del segmento ST o equivalente; se basa normalmente en la presencia de síntomas y alteraciones del ECG, que indiquen isquemia miocárdica (Valladares Carvajal et al., 2022).

Se obtiene y evalúa un ECG de 12 o 16 derivaciones (cuando se involucra la región inferior) para los cambios isquémicos, con el objetivo de realizar la evaluación en menos de 10 minutos después de la llegada del paciente al servicio de urgencias y sangre para pruebas de troponina. Sin embargo con la evaluación clínica y el ECG se puede establecer un diagnóstico rápido de IAMCEST en más del 80%, sin necesidad de tener los biomarcadores, los cuales son más útiles en un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, o dolor torácico no isquémico (Borrayo-Sánchez et al., 2018).

Como resultado de la necrosis miocárdica aparecen en sangre las proteínas: mioglobina, troponinas T e I, creatina fosfoquinasa (CPK) y lactato deshidrogenasa (LDH). Se realiza el diagnóstico de IAM cuando se elevan en sangre los marcadores más sensibles y específicos de necrosis: troponinas cardíacas y la fracción MB de la CPK (CPK-MB), que reflejan el daño en el miocardio, pero no indican su mecanismo de aparición, de tal manera que un valor elevado sin evidencia clínica de isquemia obliga a buscar otras causas de lesión (Valladares Carvajal et al., 2022).

CPK-MB: se eleva a las 4-8 horas tras el IAM y se normaliza entre 2-3 días después, su elevación sostenida debe hacer pensar en origen no cardíaco.

Troponinas T e I: la troponina en sangre es un indicador muy sensible y específico de necrosis celular miocárdica. Aparecen en sangre apenas unas pocas horas del inicio (3h), alcanzando concentraciones máximas a las 12-48 horas y permanecen elevadas 7-10 días. El uso de la troponina T ultrasensible (TnT-us) detecta cantidades inferiores a las detectadas con la troponina convencional, lo que permite un diagnóstico más precoz y específico de los eventos coronarios, con la consecuente mejora en el tratamiento terapéutico (Valladares Carvajal et al., 2022).

1.1.5. Abordaje terapéutico

A) Morfina es la droga de elección para control del dolor, 4-8mg IV cada 5 a 15min hasta un máximo de 10-15mg.

B) Oxígeno si la saturación arterial es <90%, o si la medición de la saturación no está disponible.

C) Nitratos. Nitroglicerina sublingual 0.4 a 0.5mg cada 5min por un total de 3 dosis, siempre que no haya infarto del ventrículo derecho y si la presión arterial es de 90mmHg o más.

D) Antiplaquetarios:

-Aspirina: 150-500mg o 162-325, seguida por 81 a 100mg diarios. Según las guías del MINSAL: 500mg de aspirina no recubierta, de preferencia masticada.

-Clopidogrel: (tabletas de 75 mg) dosis de carga si el paciente recibirá tratamiento trombolítico: 300 mg en pacientes menores de 75 años y 75 mg en mayores. Si no indicación de tratamiento trombolítico dosis de 75 mg para cualquier edad (Escobar y Akel, 2019).

Los antagonistas del receptor de ADP preferidos son el Prasugrel (dosis de carga de 60mg por vía oral, dosis de mantenimiento de 10 mg) o el ticagrelor (dosis de carga de 180mg por vía oral dosis de mantenimiento de 90mg 2 veces al día); estos fármacos tienen un inicio de acción más rápido y mayor potencia, y han demostrado ser superiores al clopidogrel en los estudios clínicos de gran tamaño. En el estudio TRITON-TIMI, el Prasugrel redujo la variable principal combinada de muerte cardiovascular, IAM no fatal o accidente cerebrovascular en pacientes que no habían tomado clopidogrel y que se sometían a angioplastia primaria, o angioplastia primaria o secundaria en el contexto del IAMCEST o del SCA sin elevación del segmento ST de riesgo moderado a alto una vez que se había realizado la angiografía coronaria (Steg et al., 2013).

Así mismo los autores recomiendan el tratamiento de doble antiagregación plaquetaria, que combina aspirina y un inhibidor del receptor de ADP (clopidogrel, Prasugrel o ticagrelor), en pacientes con IAMCEST que se sometan a angioplastia primaria (hasta 12 meses), fibrinólisis (hasta 12 meses, aunque los datos disponibles corresponden sólo a 1 mes de doble antiagregación plaquetaria) y en pacientes que no hayan recibido tratamiento de reperfusión (durante, por los menos, 1 mes y hasta 12 meses).

El tratamiento de reperfusión está indicado para todo paciente con síntomas de isquemia de duración ≤ 12 horas y elevación persistente del segmento ST. Si la ICP primaria no se puede realizar en el momento adecuado tras el diagnóstico de IAMCEST, se recomienda el tratamiento fibrinolítico en las primeras 12 horas de la presentación de los síntomas en pacientes sin contraindicaciones.

Los criterios de Reperusión o Trombólisis efectiva son: mejoría del dolor, reflejo vasovagal, EKG: disminución del supradesnivel del ST del 50% a los 90 min, inversión de la onda T a las 24h, cambios en el QRS, arritmias de reperfusión (ritmo idioventricular acelerado, bradicardia sinusal, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular) (Valladares Carvajal et al., 2022).

-Intervención Coronaria Percutánea: La reperfusión coronaria se realiza por medio de la ICP primaria (angioplastia y stent) o terapia fibrinolítica intravenosa y cuanto más rápido se lleve a cabo, es mejor. En la ICP primaria el objetivo de ejecución es ≤ 90 minutos desde el primer contacto médico. Se prefiere en los hospitales con capacidad para atender IAMCEST con sala de hemodinámica con inicio de síntomas en las 12 horas previas (recomendación de clase I de ACC-AHA, nivel de evidencia A), aunque en estado de choque en cualquier momento y se debe tratar otros vasos además de la arteria responsable (recomendación de clase I de ACC-AHA, nivel de evidencia B). Las ventajas de la ICP primaria sobre la fibrinólisis incluyen menores tasas de muerte temprana, reinfarto y hemorragia intracraneal. Sin embargo, cuando se retrasa más de 120 minutos, se debe administrar la terapia fibrinolítica si no existe contraindicación, seguida de la consideración rutinaria de la transferencia para una estrategia farmacoinvasiva en las siguientes 3 a 24 horas a un hospital con capacidad de sala hemodinámica. Con una amplia aplicación de la terapia de reperfusión para IAMCEST, las tasas de mortalidad a los 30 días han disminuido progresivamente de más del 20% a cerca del 5% (Borrayo-Sánchez et al., 2018).

Cuando la fibrinólisis sea la estrategia de reperfusión, se recomienda iniciar este tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico de IAMCEST, preferiblemente en el contexto prehospitalario (Valladares Carvajal et al., 2022).

-Tratamiento fibrinolítico: debe administrarse idealmente antes de los 30 minutos y nunca más de 60 minutos tras el arribo o primer contacto médico. Recientemente se ha propuesto que cuando la estrategia de reperfusión es la fibrinólisis la demora debe reducirse a 10 minutos (Valladares Carvajal et al., 2022).

Existen diversas opciones de tratamiento trombolítico:

-Estreptocinasa (SK): 1,5 millones de unidades i.v. durante 30-60 min

-Alteplasa (tPA): Bolo i.v. de 15 mg, luego 0,75 mg/kg durante 30 min (hasta 50 mg) seguidos de 0,5 mg/kg i.v. durante 60 min (hasta 35 mg)

-Reteplasa (r-PA): 10 unidades + bolo i.v. de 10UI administrado después de 30 min

-Tenecteplasa (TNK-tPA): Bolo i.v. único: 30 mg si < 60 kg, 35 mg si 60 a < 70 kg, 40 mg si 70 a < 80 kg, 45 mg si 80 a < 90 kg, 50 mg si $\geq$ 90 kg (Steg et al., 2013).

-Anticoagulantes: En pacientes con tratamiento fibrinolítico. La heparina no fraccionada es la que más se recomienda, basada en opinión de expertos pero sin estudios clínicos randomizados: bolo de 60U/kg seguida de infusión de 12 U/kg para alcanzar TTPA 1.5 a 2 veces el control -Mínimo de 48 horas hasta 8 días. Recordar el mayor riesgo de hemorragias. (Escobar & Akel, 2019) La heparina de bajo peso molecular, Enoxaparina, bolo de 30mg IV y 1mg/kg subcutáneo cada 12 horas en pacientes menores de 75 años. En mayores de 75 años solo 0.75mg /kg subcutáneos sin bolo, ya que el riesgo de hemorragia es significativamente mayor intracraneana como en no cerebrales (Escobar y Akel, 2019).

-Betabloqueadores (BB): Serían útiles para reducir el tamaño del infarto y arritmias severas, pero deben ser administrados con precaución. Un estudio del registro NCDR-Action-GWTG incluyó 34661 pacientes con IAMCEST 45% de los cuales tenían al menos una variable de alto riesgo (>70 años de edad, duración de síntomas >12horas, presión arterial sistólica < 120mmHg, FC > 100/min). Con el uso precoz de BB el shock cardiogénico y la mortalidad aumentaron significativamente. En pacientes tratados con BB, por vía endovenosa, se observó mayor mortalidad en el corto plazo, fracción de eyección menor de 40% al alta y mayor riesgo de shock cardiogénico intrahospitalario (Escobar y Akel, 2019).

Por otro lado, en el estudio Metocard, CNIC 270 pacientes con IAMCEST de cara anterior de < 6 horas de evolución, Killip <2, fueron randomizados a bolo de 3 a 5mg de Metoprolol o no, en el periodo de reperfusión, seguidos por Metoprolol oral dentro de 24 horas. Se observó menor tamaño del infarto (RNM) y la combinación de muerte, reinfarto o arritmias malignas fueron menos frecuentes. Seis meses después del episodio agudo, la RNM en 202 de estos pacientes mostró mejor fracción de eyección, menor número de pacientes con fracción de eyección $\leq$ 35% y menor número de pacientes con indicación de desfibrilador implantable que los controles (Escobar y Akel, 2019).

Un estudio más reciente de 197 pacientes con IAMCEST, 100 recibieron Metoprolol IV, hasta 15 mg antes de ACP, y 97 controles. Todos recibieron Metoprolol oral después de 12 a 24 horas. A la semana los pacientes que recibieron Metoprolol IV tenían strain ventricular izquierdo (expresión de contractilidad) significativamente mejor que los controles. Aunque el strain mejoró a los 6 meses en ambos grupos hubo menos pacientes con peor función ventricular izquierda en el grupo con Metoprolol (Escobar y Akel, 2019).

En resumen, dichos autores concluyen que los betabloqueadores estarían recomendados en pacientes con hipertensión arterial o si hay isquemia evolutiva, excluyendo pacientes con insuficiencia cardíaca, shock, bradicardia o bloqueo auriculoventricular. La dosis debería ser 5 mg de Metoprolol IV en bolo, controlar cada 5min e interrumpir si frecuencia cardíaca cae de 60/min o presión arterial cae bajo 100mmHg.

-Estatinas: Los beneficios de las estatinas en la prevención secundaria se han demostrado de forma inequívoca; varios estudios clínicos específicos han establecido el beneficio de iniciar un tratamiento con estatinas de forma precoz e intensiva. Un metaanálisis reciente de varios estudios que comparaban una estrategia intensiva de reducción de colesterol unido a LDL con estatinas frente a una estrategia menos intensiva, ha indicado que el régimen intensivo producía una mayor reducción en el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria, comparado con el régimen menos intensivo. Por cada reducción de 1,0 mmol/l en el colesterol unido a LDL, las reducciones adicionales en el riesgo fueron similares a las reducciones proporcionales de los estudios clínicos de estatinas frente a control. Por lo tanto, las estatinas deben administrarse a todos los pacientes con IAM, independientemente de la concentración de colesterol. Este tratamiento debe iniciarse de forma precoz durante el ingreso, ya que así se aumenta la adherencia del paciente después del alta, y debe administrarse a altas dosis, ya que esto se asocia a beneficios clínicos precoces y sostenidos. El objetivo del tratamiento es alcanzar una concentración de LDL < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) (Steg et al., 2013).

-IECA: Está bien establecido que los IECA deben administrarse a pacientes con fracción de eyección deprimida (< 40%) o a los que han tenido insuficiencia cardíaca en la fase inicial. Se debe considerar el uso de IECA en todos los pacientes con aterosclerosis pero, teniendo en cuenta el efecto relativamente modesto que tienen, su uso a largo plazo no puede considerarse obligatorio en pacientes post-IAMCEST normotensos, sin insuficiencia cardíaca o que no tengan disfunción VI o diabetes (Steg et al., 2013).

1.2. Evento Cerebrovascular Isquémico

1.2.1. Definición

Según la organización mundial de la salud (OMS) se define al accidente cerebrovascular como: un síndrome clínico de desarrollo súbito que se debe a una perturbación focal de la función cerebral de origen vascular y de más de 24 horas de duración (Delgado, 2020).

El ECV se divide en hemorrágico e isquémico. Un ictus isquémico ocurre al disminuir el flujo sanguíneo cerebral; el 80% de los casos en que se produce el bloqueo de una arteria y acontece un infarto cerebral (Donoso et al., 2021).

El ECV isquémico representa el 85% de los casos, con varias etiologías: 20% arteriosclerosis, 20% embolismo cardíaco, 25% enfermedad de arterias penetrantes que determinan infarto lacunar, 30% citogenético, 5% son inusuales (Delgado, 2020).

El autor recalca que el evento cerebrovascular se considera un gran generador de discapacidad, tanto motora como cognitiva, de la población total que la sufre, de un 15 a un 30% obtiene un deterioro a largo plazo, asimismo se ha establecido al ECV como la segunda causa de demencia a nivel mundial.

1.2.2. Fisiopatología

El ECV Isquémico suele ser resultado de la formación de trombos o coágulos en un sitio de la arteria afectada, que pueden viajar provenientes de otras zonas corporales, como por ejemplo, el corazón, estos causan oclusión, muerte neuronal y alteraciones de áreas funcionales (Delgado, 2020).

Existen diversos mecanismos de infarto cerebral:

-Trombótico: ocurre cuando un trombo crece sobre una placa aterosclerótica u otro daño vascular, en alguna circunstancia el infarto trombótico puede ser precipitado por un estado hipercoagulable.

-Embólico: se origina por una oclusión de una arteria por un émbolo distal a un punto donde exista un adecuado flujo colateral, el embolo se origina proximalmente; puede ser arterio-arterial (se desprende un trombo de la pared arterial e impacta distalmente), cardiaco o paradójico (el que se origina de la circulación venosa y pasa al corazón izquierdo a través de comunicación derecha- izquierda).

-Hemodinámico: El infarto se origina cuando la perfusión cerebral global está críticamente disminuida, debido a una hipoperfusión arterial importante, y el flujo compensatorio colateral es insuficiente; se favorece si existe una estenosis grave o una oclusión arterial.

El área de penumbra es la presencia tejido isquémico, pero disfuncionalmente reversible, es aquella zona que rodea a la zona infartada. El área de penumbra tiene un periodo de duración de 4 a 6 horas (Curay Macas, 2018).

Ataque isquémico transitorio (AIT): evento isquémico breve, cerebral o retiniano, ocasiona un déficit focal neurológico menor a una hora de duración y no se asocia con infarto en los estudios imagenológicos. Se caracterizan por fenómenos negativos (pérdida de una función, como debilidad, hipoestesia o alteración del lenguaje), y los síntomas neurológicos ocurren simultáneamente en las zonas anatómicas afectadas. La escala ABCD² es el resultado de una puntuación clínica para determinar el riesgo de ECV dentro de los primeros dos días después de un accidente isquémico transitorio. Según la serie de Johnston y cols., las condiciones que aumentan el riesgo de desarrollar un AVE después de un episodio de AIT son: edad > 60 años, diabetes mellitus, duración del evento más de 10 minutos, déficit motor y alteración del lenguaje durante el episodio. Según el análisis de regresión logística, el riesgo de AVE a los 90 días aumenta progresivamente al aumentar el número de factores de riesgo, alcanzando a un 34% cuando están presentes todos ellos (Salas Martínez et al., 2019).

1.2.3. Presentación clínica

Los síntomas considerados típicos son: amaurosis fugaz ipsilateral, disfunción sensitiva o motora contralateral limitada a un hemicuerpo, afasia, hemianopsia contralateral homónima, o cualquier combinación de estos (Salas Martínez et al., 2019).

La sintomatología depende del área del encéfalo donde el vaso está obstruido lo cual va a producir déficits neurológicos específicos, puede abarcar cualquier arteria de grueso o fino calibre, profunda o superficial (Curay Macas, 2018).

-Infarto del hemisferio cerebral: 50%, se caracteriza por: hemiplejía contralateral a la lesión en el encéfalo, esta hemiplejía inicialmente es de característica flácida (el miembro inerte, cae como un peso muerto cuando se eleva, también hay hipotonía y arreflexia osteotendinosa) que después se vuelve espástica (hipertónico, hiperreflexia), también hay pérdida sensorial contralateral, disfasia, hemianopsia homónima, déficit viso espacial.

-Infarto del tronco encefálico: 25%, efectos muy numerosos como, cuadriplejía, problemas visuales, síndrome de enclaustramiento (paciente consiente pero incapaz de responder), hay afectación de pares craneales y signo cerebelosos.

-Infartos lacunares: Se presentan en un 25%, se caracteriza por ser infartos pequeños alrededor de los ganglios basales, capsula interna, tálamo y puente. Hay 5 síndromes lacunares: motor puro, hemiparesia atáxica, sensorial puro, sensoriomotor mixto y disartria/ mano torpe. La cognición y la consciencia se mantiene intactas (excepto lagunas talámicas).

1.2.4. Diagnóstico

El éxito del tratamiento del ECV isquémico comienza con el reconocimiento temprano de los síntomas por parte de los familiares del paciente y la consulta oportuna a urgencias. La valoración inicial debe incluir: evaluación de la vía aérea, respiración y circulación (Salas Martínez et al., 2019).

Existe escala para la evaluación clínica; a nivel extra hospitalario se suelen usar las escalas de ECV de Cincinnati o LAPSS (Los Ángeles Prehospital Stroke Screen). Esta escala ha demostrado ser sensible en un 87% y una especificidad del 60%. Para evaluar el déficit neurológico en la etapa hospitalaria se utiliza la escala de NIHSS que determina la gravedad del ictus (Leve <5pts, Moderado 6-15pts, Grave 15-25pts, Muy Grave >25pts), e indica la necesidad de tratamiento trombolítico (5-25pts, >25pts alto riesgo de sangrado), para evaluar secuelas y resultado funcional tras un ECV se utiliza la Escala de RANKIN (Curay Macas, 2018).

La valoración radiológica del paciente en código ictus es esencial. Es imprescindible descartar un ictus hemorrágico, confirmar y localizar las oclusiones arteriales de cara al tratamiento intraarterial, y evaluar la viabilidad del tejido isquémico afectado. Para ello se emplea el estudio radiológico multimodal que consta de una serie convencional sin contraste, una serie angiográfica y una serie de perfusión. Estos estudios pueden practicarse indistintamente con TC o RM (Grau García et al., 2023).

Tomografía computarizada (TC): Nos permite identificar o excluir un ECV de origen hemorrágico como causa de apoplejía y además nos permite comprobar si existe hemorragias extra parenquimatosas, neoplasias, abscesos y otros trastornos que simulan una apoplejía (Curay Macas, 2018).

Resonancia magnética (RM): Nos permite conocer con claridad y precisión la extensión y ubicación de un área infartada del encéfalo incluida la fosa posterior y la superficie cortical, también nos permite conocer hemorragias intracraneales y otras anomalías dentro del encéfalo (Curay Macas, 2018).

a. Diagnóstico Etiológico:

Doppler transcraneal: se utiliza para evaluar oclusiones y estenosis intracraneales proximales. Su validez diagnóstica es menor a la de la angio-tomografía y angio-resonancia en la enfermedad esteno-oclusiva intracraneana. Puede detectar señales microembólicas que se observan en enfermedad estenótica extracraneal o embolismo cardíaco. También se utiliza para monitorizar la terapia fibrinolítica (Pigretti et al., 2019).

Dicho autor menciona el estudio CLOTBUST, el cual mostró una mejoría de recanalización del vaso con el uso simultáneo del Doppler transcraneal continuo, pero no una mejoría clínica significativa. El uso de la sonotrombolisis como terapia coadyuvante a la trombólisis actualmente no está recomendado. Es también una herramienta confiable para evaluar el suministro de colaterales en oclusiones de la arteria carótida interna, pero su utilidad está limitada en aquellos con malas ventanas óseas y su precisión depende de la experiencia del operador y la anatomía vascular del paciente.

Eco-Doppler: Las guías referentes a adultos mencionan la necesidad del estudio etiológico cardiovascular durante la hospitalización. Se utilizan el eco-Doppler transtorácico, eco-Doppler transesofágico y eco-Doppler de vasos de cuello. No todos utilizan los mismos parámetros para niveles de evidencia y grados de recomendación, por lo que este consenso intenta unificar dichos conceptos. Es importante tener en cuenta a la endocarditis infecciosa como causa de ACV embólico y el rol de la ultrasonografía cardíaca en el diagnóstico y conducta terapéutica (Pigretti et al., 2019).

Holter Cardíaco: para descartar la presencia de arritmias paroxísticas.

Eco-Doppler de vasos de cuello: El riesgo de recurrencia luego de un AIT es alto en pacientes con estenosis carotideas superiores al 70%, por lo que los estudios vasculares correspondientes debieran ser realizados en la primera semana. Se recomienda eco-Doppler carotideo y vertebral para la evaluación de los vasos de cuello (Clase I, Nivel de evidencia A). Ante el hallazgo de una estenosis carotidea superior al 70%, se sugiere confirmar el grado de oclusión con un segundo método no invasivo, ya que en estos casos está indicado realizar endarterectomía (Clase IIa, Nivel de evidencia B) (Pigretti et al., 2019).

1.2.5. Abordaje terapéutico

El objetivo del tratamiento del ECV isquémico agudo es preservar el tejido en la penumbra isquémica, donde la irrigación disminuye, pero es suficiente para evitar un infarto, el tejido que está en el área de la hipoperfusión se puede mantener restaurando el flujo sanguíneo al área comprometida y optimizando el flujo colateral (Curay Macas, 2018).

Se cuenta con una ventana de tiempo de hasta 4,5 h para trombólisis intravenosa y de hasta 6 h para realizar trombectomía mecánica en pacientes con oclusión de gran vaso y neuroimágenes con evidencia de penumbra isquémica realizando mismatch por resonancia magnética, lo que mejora los desenlaces clínicos y las complicaciones a corto y mediano plazo (Donoso et al., 2021).

El ácido acetilsalicílico es el único anti plaquetario con efectividad que se ha comprobado para el tratamiento inmediato de la crisis de isquémicas, se observó que la administración de ácido acetilsalicílico en las primeras 48 horas del evento cerebro vascular reducía en forma mínima el riesgo de recaída y el de mortalidad (Curay Macas, 2018).

Heparina no fraccionada: En el estudio IST se probó heparina no fraccionada (HNF) vía subcutánea en dosis de 5000 o 25 000 U/día iniciadas dentro de las 48 horas posteriores al ACV. Aproximadamente la mitad de los que recibieron heparina, también recibieron aspirina. Aunque la heparina fue eficaz en la reducción del riesgo de recurrencia de ACV, el beneficio se vio disminuido debido al aumento de la tasa de complicaciones hemorrágicas (Pigretti et al., 2019).

Anticoagulantes orales directos: Los inhibidores directos de trombina pueden ser útiles en la isquemia aguda y ACV debido a que limitan la trombosis. Estos no constituyen un tratamiento directo para ECV, si no van enfocados a causas específicas como Fibrilación Atrial o Valvulopatías. Pueden ser una alternativa a los anticoagulantes y se podrían administrar a aquellas personas que desarrollaron trombocitopenia inducida por heparina. El dabigatrán, el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán demostraron seguridad y efectividad comparado con warfarina, en estudios aleatorizados para la reducción de AIT con FA no valvular (Pigretti et al., 2019).

Antiagregación: La aspirina es el agente antiplaquetario más extensamente probado. Dos grandes ensayos demostraron una tendencia no significativa en la reducción de muerte o discapacidad al iniciar el tratamiento con aspirina dentro de las primeras 48 horas del ACV, con leve incremento de la tasa de complicaciones hemorrágicas (Pigretti et al., 2019).

Los autores al combinar los resultados obtenidos en ambos ensayos, evidenciaron un beneficio estadísticamente significativo con la administración de aspirina, probablemente atribuible a la prevención de eventos recurrentes.

Evaluaron también el estudio POINT, el cual randomizó 4881 pacientes a doble antiagregación con clopidogrel (carga 600 mg, luego 75 mg/d) más aspirina (50-325 mg/d) durante 3 meses versus aspirina sola (50-325 mg/d) en pacientes con ACV isquémico o AIT de alto riesgo dentro de las 12 horas del inicio de los síntomas. Debido a una menor tasa de eventos a lo esperado en la rama control de aspirina sola, expresión de la inclusión de una población de relativamente bajo riesgo, se aumentó el tamaño muestral de los 4150 pacientes iniciales a 5840, para poder mantener un poder estadístico del 80% para detectar diferencias en el punto final primario (muerte vascular, IAM o ACV isquémico a 90 días). La mayor parte de la reducción de eventos isquémicos se verificó en las primeras semanas después del evento inicial, principalmente en los primeros 7 días, y consistió en una disminución en la tasa de ACV isquémico sin diferencias en infartos o muertes vasculares, mientras que el aumento en el riesgo de hemorragias mayores se mantuvo constante durante toda la duración del estudio.

La terapia endovascular se ha convertido en un enfoque estándar en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico causado por la oclusión de grandes vasos cerebrales. En un ensayo realizado en China, los pacientes con grandes infartos cerebrales tuvieron mejores resultados con la terapia endovascular administrada dentro de las 24 horas que con el tratamiento médico solo, pero tuvieron más hemorragias intracraneales (Pigretti et al., 2019).

1.3. Tromboembolia Pulmonar

1.3.1. Definición

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es el nombre que recibe el enclavamiento de un trombo en las arterias pulmonares, originado en alguna parte del territorio venoso; en el 90-95% de los casos es originado en las venas de los miembros inferiores (Rifrani Puyade et al., 2018).

El autor recalca que la trombosis venosa profunda (TVP) y el TEP constituyen la tercera causa de morbilidad cardiovascular luego de la cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular.

Según Gómez-Melo et al. (2022), la TEP se puede clasificar en:

- a. TEP menor: Causada por un émbolo pequeño que a menudo no produce síntomas, en algunas ocasiones lo común es la disnea al ejercicio.
- b. TEP masiva: Está condicionada por una obstrucción súbita de la circulación pulmonar >50%. El paciente se encuentra angustiado con respiración corta, disnea y puede desarrollar síncope por la combinación de hipoxemia y disminución del gasto cardíaco, el paciente está cianótico y tiene signos de compromiso cardíaco derecho (Gómez-Melo et al., 2022).

1.3.2. Fisiopatología

La TEP surge como una complicación aguda a raíz del desprendimiento de un trombo en las venas de las extremidades, generalmente inferiores, aunque los émbolos pueden ser de un origen diferente al hemático. La fisiopatología y el cuadro clínico derivan de cuatro factores principales: 1) La extensión de la oclusión del árbol vascular y del tamaño del émbolo; 2) La existencia previa de una enfermedad cardiopulmonar; 3) La vasoconstricción química debido a la liberación de serotonina y tromboxano de las plaquetas y su adherencia al émbolo; 4) La vasoconstricción refleja por consecuencia de la dilatación arterial pulmonar (Gómez-Melo et al., 2022).

La triada de Virchow es el inicio del proceso protrombótico y comprende inflamación, hipercoagulabilidad y daño endotelial; culmina en el reclutamiento de plaquetas activadas que liberan micropartículas y estas últimas contienen mediadores proinflamatorios que se unen a neutrófilos, los estimulan para que liberen su material nuclear. Se forman trombos venosos y se multiplican en el entorno de estasis, baja presión de oxígeno y mayor cantidad de genes proinflamatorios. En el TEP agudo se afectan tanto la circulación como el intercambio de gases (Piñar Sancho et al., 2021).

Existen 4 mecanismos que contribuyen a la hipoxemia en la TEP: 1. Comunicación arteriovenosa a nivel de los pulmones y corazón; 2. Alteraciones en la Ventilación y la Perfusión; 3. Disminución del gasto cardiaco; 4. Reducción en la perfusión de O₂ (Gómez-Melo et al., 2022).

1.3.3. Presentación clínica

La presentación clínica puede ser muy variable y presentarse desde un shock o hipotensión sostenida a disnea leve. Puede incluso ser asintomática y diagnosticarse mediante pruebas de imagen realizadas para otros fines (Piñar Sancho et al., 2021).

En el estudio PIOPED II se reportó que los signos y síntomas más comunes incluyeron: Disnea (73%), taquipnea (54%), dolor pleurítico (44%), dolor de pantorrilla o muslo (44%), tos (34%), ortopnea que requiere más de dos almohadas (28%), taquicardia (24%), sibilancias (21%), disminución de los sonidos respiratorios (17%), ruidos cardíacos acentuados (15%) y distensión venosa yugular (14%).

En la exploración física se puede encontrar a un paciente ansioso, se pueden observar signos como taquicardia, febrícula, distensión yugular además de un segundo ruido acentuado o bradicardia paradójica, pero a menudo no se observa ningún dato anormal (Gómez-Melo et al., 2022).

Se puede clasificar en:

Tromboembolia pulmonar (TEP) de alto riesgo: TEP agudo con hipotensión sostenida o shock (PAS menor a 90 mmHg) o que requiera uso de inotrópicos (sin asociación a otro diagnóstico cardiovascular que explique la condición hemodinámica del paciente). Presenta un riesgo relativo de mortalidad a 90 días de 32%.

Tromboembolia pulmonar (TEP) de riesgo intermedio: TEP agudo sin hipotensión sistémica pero con disfunción ventricular derecha y/o necrosis miocárdica. Este subgrupo de pacientes amerita una estratificación por medio de la clasificación PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) con medición de cámaras por ecocardiografía o tomografía contrastada, enzimas cardíacas y proBNP.

Tromboembolia pulmonar (TEP) de bajo riesgo: TEP agudo en ausencia de marcadores clínicos de pronóstico adverso que definan riesgo alto o intermedio (Piñar Sancho et al., 2021).

1.3.4. Diagnóstico

Se pueden utilizar varios modelos de predicción clínica para estadificar el riesgo de los pacientes. La puntuación de PERC, la puntuación de Wells y la puntuación revisada en Ginebra son 3 reglas de decisión clínica que pueden ayudar a determinar la necesidad de la toma de imágenes (Gómez-Melo et al., 2022).

Dímero D: Es un marcador biológico cuya presencia es indicativa de formación y degradación de fibrina. Es la prueba diagnóstica más ampliamente utilizada en caso de sospecha de TEP. Se utiliza mejor como un valor predictivo negativo con buena sensibilidad (Gómez-Melo et al., 2022).

Radiografía de tórax: alteraciones como atelectasias subsegmentarias, derrame pleural derecho, opacidad de base pleural (joroba de Hampton), elevación del hemidiafragma y alteraciones cardiovasculares como aumento de tamaño en la arteria pulmonar (signo de Palla) u oligohemia focal (signo de Westermarck) (Gómez-Melo et al., 2022).

Electrocardiograma: se puede encontrar desde electrocardiogramas (ECG) sin alteraciones, a una taquicardia sinusal en los casos leves; un hallazgo de fibrilación auricular no conocida puede hacer sospechar la existencia de TEP; otro hallazgo en casos más graves es el conocido como patrón S1Q3T3, con bloqueo completo de rama derecha o inversión de la onda T en V1-V4 (Piñar Sancho et al., 2021).

Tomografía computarizada helicoidal: Se considera el Gold Standard dado su gran exactitud en el diagnóstico de trombosis central. El émbolo se puede describir en función de los resultados de la TC. A su vez, es el único método de diagnóstico que permite evaluar en un mismo tiempo los sistemas vascular pulmonar y venoso. Posee una sensibilidad de 100% y especificidad de 95% (Gómez-Melo et al., 2022).

1.3.5. Abordaje terapéutico

El tratamiento durante la fase aguda se basa en 3 líneas principales que son el soporte hemodinámico y oxigenoterapia, anticoagulación inicial y terapia de reperfusión (Gómez-Melo et al., 2022).

Anticoagulación: todo paciente con un diagnóstico de TEP agudo, salvo que presente alguna contraindicación, debe ser anticoagulado de forma apropiada y rápida con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (Piñar Sancho et al., 2021).

Tratamiento trombolítico: el tratamiento trombolítico resuelve rápidamente la obstrucción tromboembólica y tiene efectos beneficiosos en los parámetros hemodinámicos. La terapia fibrinolítica constituye el tratamiento de primera elección en pacientes con TEP e inestabilidad hemodinámica, definido por la presencia de falla del ventrículo derecho o hipotensión arterial persistente (presión arterial media menor a 65 mmHg) no causada por una arritmia de comienzo reciente, hipovolemia o sepsis (Piñar Sancho et al., 2021).

TEP de Alto riesgo: Aproximadamente el 5 % de los pacientes presentan embolia pulmonar de alto riesgo, que incluye shock, hipoperfusión de órganos endógenos, hipotensión (presión arterial sistólica <90 mm Hg o disminución de la presión arterial sistólica, presión arterial de >40 mm Hg que no sea causada por sepsis, arritmia o hipovolemia) o paro cardíaco. Los datos observacionales respaldan la evaluación de pacientes con embolia pulmonar de alto riesgo o terapia de reperfusión inmediata al descartar contraindicaciones. La terapia trombolítica sistémica intravenosa es la opción más disponible para la reperfusión, y los protocolos incluyen una dosis de tenecteplasa basada en el peso, una dosis de alteplasa de 0,6 mg por kilogramo de peso corporal o una dosis de alteplasa de 100 mg administrada durante un período de 1 a 2 horas. Los enfoques alternativos de reperfusión incluyen la trombectomía quirúrgica y la fibrinólisis dirigida por catéter (con o sin trombectomía). Apoyo adicional: las medidas incluyen la administración de inotrópicos y el uso de soporte vital extracorpóreo (Kahn & de Wit, 2022).

TEP de Riesgo Intermedio: pacientes con evidencia ecocardiográfica o por tomografía computarizada de sobrecarga del corazón derecho, biomarcadores cardíacos elevados (como troponina o péptido natriurético cerebral), o ambos. Por lo general, no se recomienda la trombólisis sistémica para estos pacientes; en un ensayo aleatorizado y controlado que evaluó la adición de tenecteplasa a la heparina, el tratamiento con tenecteplasa resultó en una reducción absoluta del riesgo de descompensación hemodinámica de 3 puntos porcentuales, a expensas de un aumento de 9 puntos porcentuales en el riesgo de descompensación mayor y sangrado. Los pacientes con TEP de riesgo intermedio deben recibir terapia anticoagulante y ser monitoreados de cerca para identificar a 1 de cada 20 pacientes en los que se puede desarrollar shock posteriormente (momento en el cual se puede administrar la terapia de reperfusión). Según la opinión de expertos, la heparina de bajo peso molecular es el anticoagulante inmediato preferido para pacientes con embolia pulmonar de riesgo intermedio. No se han estudiado los efectos terapéuticos del tratamiento inmediato con anticoagulantes orales directos rivaroxabán y apixabán en comparación con heparina de bajo peso molecular en pacientes con riesgo intermedio de embolia pulmonar, y la heparina no fraccionada provoca sangrado excesivo. Cuando está disponible, la trombólisis dirigida por catéter sigue siendo una opción para pacientes con riesgo intermedio que tienen embolia pulmonar central proximal (Kahn & de Wit, 2022).

TEP de Riesgo bajo: pacientes con TEP hemodinámicamente estables y que no tienen tensión ventricular derecha y biomarcadores cardíacos normales tienen embolia pulmonar de bajo riesgo. La mayoría de estos pacientes pueden ser tratados con un anticoagulante oral directo y evaluados para tratamiento ambulatorio. La decisión de que un paciente sea tratado en casa puede guiarse por la puntuación en el índice de gravedad de la embolia pulmonar simplificada (PESI) o la puntuación de Hestia (Kahn & de Wit, 2022).

Filtros de vena cava inferior: las dos indicaciones principales para colocar el filtro en vena cava inferior son: 1) hemorragia activa que impide el uso de anticoagulantes. 2) trombosis venosa recurrente a pesar de la anticoagulación intensiva (Piñar Sancho et al., 2021).

Capítulo 2. TENECTEPLASA COMO TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

2.1. Propiedades farmacológicas

2.1.1. Descripción

La tenecteplasa es un activador del plasminógeno tisular (tPA) producido por tecnología de ADN recombinante utilizando una línea celular establecida de mamífero (células ováricas de hámster chino). La tenecteplasa es una glicoproteína de 527 aminoácidos desarrollada por la introducción de las siguientes modificaciones en el ADN complementario (ADNc) del tPA humano natural: una sustitución de treonina 103 con asparagina y sustitución de asparagina 117 con glutamina, ambas dentro del dominio kringle y una sustitución tetra-alanina en los aminoácidos 296-299 en el dominio de la proteasa (Instituto Químico Biológico, 2015).

2.1.2. Farmacocinética

Según la European Medicines Agency (2023), las propiedades farmacocinéticas son:

a. Absorción y Distribución

La tenecteplasa es una proteína recombinante activadora del plasminógeno, que se administra por vía intravenosa. Después de la administración intravenosa de un bolo de 30 mg de tenecteplasa en pacientes con infarto agudo de miocardio, la concentración plasmática inicialmente estimada de tenecteplasa fue de $6,45 \pm 3,60 \mu\text{g/ml}$ (media $\pm$ DE). La fase de distribución representa del 31 % $\pm$ 22 % al 69 % $\pm$ 15 % (media $\pm$ DE) del AUC total después de la administración de dosis en el intervalo de entre 5 y 50 mg. El principal órgano en el que se distribuyó la tenecteplasa fue el hígado. Se desconoce si la tenecteplasa se une a las proteínas plasmáticas humanas y en qué medida. El tiempo medio de permanencia (TMP) en el cuerpo es de aproximadamente 1 h y el volumen medio ($\pm$ DE) de distribución en el estado estacionario (V_{ss}) es de $6,3 \pm 2 \text{ l}$ a $15 \pm 7 \text{ l}$.

b. Biotransformación

La tenecteplasa se elimina de la circulación por unión a receptores específicos en el hígado, seguida de su catabolismo a péptidos pequeños. Sin embargo, la unión a receptores hepáticos es reducida si se compara con el t-PA natural, dando como resultado una semivida prolongada.

c. Eliminación

Después de la inyección de un bolo intravenoso único de, el antígeno tenecteplasa muestra una eliminación bifásica del plasma. En el intervalo de dosis terapéutica, en el aclaramiento de tenecteplasa no hay dependencia de la dosis. La semivida dominante inicial es de $24 \pm 5,5$ (media $\pm$ DE) min, la cual es cinco veces más prolongada que la del tPA natural. La semivida terminal es de 129 ± 87 min y el aclaramiento plasmático es de 119 ± 49 ml/min. Un incremento del peso corporal tuvo como consecuencia un aumento moderado del aclaramiento de tenecteplasa y el aumento de la edad tuvo como consecuencia una ligera reducción del aclaramiento.

2.1.3. Farmacodinamia

Después de la administración de tenecteplasa, se ha observado un consumo de α_2 -antiplasmina (el inhibidor de la plasmina de la fase fluida) dependiente de la dosis, con el consiguiente aumento en el nivel de producción de plasmina sistémica. Esta observación es concordante con el pretendido efecto de activación del plasminógeno. En estudios comparativos, se observó una reducción del fibrinógeno inferior al 15 % y una reducción del plasminógeno inferior al 25 %, en sujetos tratados con la dosis máxima de tenecteplasa (10 000 U, correspondientes a 50 mg), mientras que la alteplasa ocasionó una disminución de aproximadamente un 50 % en los niveles de fibrinógeno y plasminógeno. No se detectó una formación de anticuerpos clínicamente relevante a los 30 días (European Medicines Agency, 2023).

2.1.4. Presentación

Metalyse ® 8,000 unidades polvo y disolvente para solución inyectable: Cada vial contiene 8 000 unidades (40 mg) de tenecteplasa. Cada jeringa precargada contiene 8 ml de disolvente.

Metalyse ® 10,000 unidades polvo y disolvente para solución inyectable: Cada vial contiene 10,000 unidades (50 mg) de tenecteplasa. Cada jeringa precargada contiene 10 ml de disolvente.

Metalyse debe administrarse en función del peso corporal, con una dosis máxima de 10,000 unidades (50 mg de tenecteplasa). En la Tabla 8 se describe el volumen correspondiente en base al cálculo según el peso del paciente (European Medicines Agency, 2023).

2.2. Mecanismo de acción

Debido a que las moléculas de fibrina se unen entre sí y forman el esqueleto de un trombo, se puede lizar mediante fibrinólisis. El activador tisular del plasminógeno (tPA) se genera en las células endoteliales para convertir el plasminógeno en plasmina. La plasmina descompone el esqueleto de fibrina al convertir la fibrina en productos de degradación de fibrinógeno, y el trombo finalmente se disuelve para lograr la recanalización del vaso ocluido (Li et al., 2022).

La tenecteplasa es un activador recombinante del plasminógeno específico para la fibrina, derivado del activador tisular del plasminógeno (t-PA) natural por modificación en tres puntos de la estructura proteica. Se une al componente fibrina del trombo (coágulo sanguíneo) y convierte selectivamente el plasminógeno unido al trombo en plasmina, la cual degrada la matriz de fibrina del trombo. La tenecteplasa posee una mayor especificidad para la fibrina y una mayor resistencia a la inactivación por su inhibidor endógeno (PAI-1) en comparación con el t-PA natural (European Medicines Agency, 2023).

Esta especificidad por la fibrina disminuye la activación sistémica de plasminógeno y la degradación resultante de fibrinógeno de la circulación en comparación con una molécula que carecen de esta propiedad (Instituto Químico Biológico, 2015).

Al igual que la alteplasa, TNK también es un activador del plasminógeno tisular humano modificado, sin embargo, tres aminoácidos están sustituidos en TNK en comparación con alteplasa: la sustitución de treonina 103 por asparagina y glutamina 117 por asparagina ha aumentado la vida media de TNK; el reemplazo de aminoácidos en las posiciones 296–299 ha mejorado su resistencia al inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) y ha potenciado la especificidad de la fibrina. La diferente estructura biomolecular de TNK le ha dado más ventajas farmacológicas sobre la alteplasa (Li et al., 2022).

2.3. Tratamiento Trombolítico

2.3.1. Tratamiento Trombolítico en IAM

Iniciar de forma simultánea: terapia fibrinolítica, antiagregantes plaquetarios (ASA 250mg carga, luego 100mg/día, y Clopidogrel 300mg carga, luego 75mg/día) y anticoagulante (Enoxaparina 30mg IV en bolus, luego 1mg/kg SC c/12h, o heparina no fraccionada) (Ministerio de Salud de Chile, Departamento de Enfermedades No Transmisibles, 2018).

La fibrinólisis es una estrategia importante de reperfusión, especialmente en las situaciones en las que la angioplastia primaria no pueda realizarse en pacientes con IAMCEST dentro de los plazos de tiempo recomendados. Está bien establecido el beneficio del tratamiento fibrinolítico en pacientes con IAMCEST: en comparación con el placebo, se previenen aproximadamente 30 muertes prematuras por cada 1.000 pacientes tratados en las primeras 6 h desde el inicio de los síntomas (Steg et al., 2013).

Bolo intravenoso (IV) único a administrar en 5-10 segundos, según peso del paciente; seguido de un bolo de 10 ml de suero fisiológico (Ministerio de Salud de Chile, Departamento de Enfermedades No Transmisibles, 2018).

La tenecteplasa reemplazó a la alteplasa en el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) después de que el ensayo ASSENT-2 demostrara su no inferioridad. En ensayos de IAM, se encontró que tenecteplasa (dosis de 0,5 mg/kg) mejoró significativamente la recanalización antes de la intervención coronaria percutánea (ICP); sin embargo, esto tuvo el costo de una mayor tasa de eventos adversos importantes, incluida la hemorragia intracerebral. En ensayos posteriores en momentos anteriores, se encontró que las tasas de hemorragia intracerebral eran más altas en aquellos de 75 años o más, lo que provocó una reducción de la dosis de tenecteplasa a 0,25 mg/kg en este grupo. Posteriormente, no se produjeron hemorragias intracerebrales con esta dosis, mientras que la eficacia en el tratamiento del IAM y la mortalidad fueron comparables. Están en curso ensayos de tenecteplasa 0,25 mg/kg en IAM previo a ICP (Mahmood & Muir, 2022).

El bolo único ajustado por peso de TNK-tPA (tenecteplasa) es equivalente a la pauta acelerada de tPA en cuanto a la mortalidad a 30 días, y se asocia a una disminución significativa en la tasa de hemorragias no cerebrales y menor necesidad de transfusión sanguínea. El tratamiento fibrinolítico en bolo es más fácil de utilizar en el contexto prehospitalario (Steg et al., 2013).

2.3.2. Tratamiento Trombolítico en ECV Isquémico

La tenecteplasa se administra en bolo único, lo que la convierte en una alternativa atractiva a la alteplasa en el tratamiento del ECV Isquémico. La preparación de un bolo único es más simple y lleva menos tiempo en un entorno de emergencia, particularmente porque los pacientes con ECV Isquémico pueden necesitar ser trasladados a otro sitio hospitalario para acceder a la trombectomía mecánica, y evitar el problema del retraso de la infusión del bolo que compromete las concentraciones plasmáticas terapéuticas de alteplasa.

Los estudios en animales en un modelo de conejo de ECV embólico encontraron que la tenecteplasa tenía un rango de dosis más amplio y una ventana terapéutica más larga que la alteplasa y se asoció con un mejor rendimiento en una escala de calificación conductual posterior al accidente cerebrovascular (Mahmood & Muir, 2022).

Los autores mencionan un estudio australiano comparó la dosis estándar de alteplasa con la de tenecteplasa a 0,1 o 0,25 mg/kg en pacientes con ECV Isquémico con inicio de los síntomas dentro de las 6 h y criterios de imagen específicos (oclusión de un vaso en la angiografía por TC y una lesión isquémica ≥ 20 % mayor que la lesión central en la perfusión por TC). En 75 pacientes encontraron que la dosis de 0,25 mg/kg fue superior a la tenecteplasa a dosis más baja y a la alteplasa en la reperusión de la lesión isquémica, mejoría clínica a las 24 h y excelente recuperación a los 90 días.

Realzan también un metaanálisis de 2019 de los 5 ensayos de alteplasa vrs TNK publicados hasta esa fecha, Burgos y Saver concluyeron que se había demostrado la no inferioridad. Calcularon las proporciones que lograron una supervivencia sin discapacidad después de la ECV Isquémico del 57,9 % con TNK y del 55,4 % con alteplasa en el metaanálisis.

Las pautas de la American Heart Association/American Stroke Association publicadas en 2019 recomendaron de manera similar la tenecteplasa como una alternativa adecuada a la alteplasa en la población antes de la trombectomía mecánica. Las pautas de ESO y AHA reconocieron la baja calidad de la evidencia disponible en el momento de la redacción y las recomendaciones fueron débiles (Mahmood & Muir, 2022).

Se realizó un estudio piloto de seguridad de aumento de dosis para investigar la seguridad y eficacia de TNK en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico (n = 88) en cuatro dosis (0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,5 mg/kg). La aparición de hemorragia intracraneal sintomática con dosis de TNK de 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg y 0,4 mg/kg fue menor que con alteplasa (0 % frente a 0 % frente a 0 % frente a 15 %, respectivamente) (Li et al., 2022).

Estos autores concluyen que la diferencia entre los grupos de 0,25 mg/kg y 0,1 mg/kg no fue estadísticamente significativa debido al tamaño insuficiente de la muestra después de finalizar la inscripción de pacientes (n=112). El estudio no mostró resultados concluyentes para una dosis óptima de Tenecteplasa en el accidente cerebrovascular isquémico.

Según las guías de la European Stroke Organisation la Tenecteplasa a una dosis de 0,25 mg/kg es igualmente segura y eficaz a la alteplasa para el tratamiento de pacientes que presentan síntomas de accidente cerebrovascular dentro 4,5 horas (Alamowitch et al., 2023).

Los autores encontraron que pacientes con accidente cerebrovascular debido a un coágulo de sangre en una gran arteria en el cerebro deben tratarse con tenecteplasa a una dosis de 0,25 mg/kg en lugar de alteplasa, antes de recibir una intervención para eliminar el coágulo fuera del cuerpo (trombectomía).

Según Li et al. (2022), el ensayo TAAIS demostró que TNK fue superior a alteplasa en reperusión a las 24 h (79,3 % frente a 55,4 %, $p = 0,004$). El ensayo TAAIS solo incorporó pacientes con penumbra reversible en CTP y limitó el porcentaje de volumen del área de hipoperfusión (al menos un 20% mayor que la lesión central del infarto).

Así mismo, el autor incluye el estudio TEMPO-114, un estudio prospectivo de cohortes multicéntrico, mostró que los pacientes tratados con 0,25 mg/kg de TNK tenían una mayor tasa de recanalización que los tratados con 0,1 mg/kg de TNK (52,17% vs 39,13%). TEMPO- evaluó la tasa de recanalización a las 4-8 h de la administración de TNK, un punto de tiempo anterior a los utilizados en el ensayo TAAIS.

Un análisis combinado de los datos de los ensayos TAAIS y ATTEST mostró que la tasa de recanalización de los pacientes tratados con TNK es mayor que la de los pacientes tratados con alteplasa, incluida la tasa de recanalización completa (71 % frente a 42 %, $P < 0,001$) y recanalización parcial (80% frente a 57%, $P < 0,001$), lo que indica la superioridad de TNK sobre alteplasa en la tasa de recanalización (Li et al., 2022).

2.3.3. Tratamiento Trombolítico en TEP

Los datos observacionales respaldan la evaluación de pacientes con embolia pulmonar de alto riesgo para terapia de reperfusión inmediata al descartar contraindicaciones. La trombólisis sistémica intravenosa es la opción más disponible para la reperfusión, y los protocolos incluyen una dosis de tenecteplasa basada en el peso, una dosis de alteplasa de 0,6 mg por kilogramo de peso corporal o una dosis de alteplasa de 100 mg administrada durante un período de 1 a 2 horas (Kahn & de Wit, 2022).

Sin embargo los autores concluyen que no hay evidencia suficiente para apoyar a uno de estos agentes sobre el otro; sin embargo, la tenecteplasa se puede administrar en bolo en caso de emergencia, y la dosificación basada en el peso puede ser preferible en pacientes de edad avanzada o pacientes con bajo peso corporal.

En pacientes normotensos con embolia pulmonar de riesgo intermedio, el resultado primario compuesto de muerte prematura o descompensación hemodinámica se redujo después del tratamiento con un único bolo intravenoso de tenecteplasa. Sin embargo, la tenecteplasa también se asoció con un aumento significativo del riesgo de hemorragia intracraneal y otras hemorragias importantes. Por lo tanto, se justifica una gran precaución al considerar la terapia fibrinolítica para pacientes hemodinámicamente estables con embolia pulmonar, disfunción ventricular derecha y una prueba de troponina cardíaca positiva (Meyer et al., 2014).

2.4. Contraindicaciones

2.4.1. Contraindicaciones absolutas

Antecedente de ataque cerebral hemorrágico o de origen desconocido

Ataque cerebrovascular isquémico (últimos 6 meses)

Malformación vascular intracraneana

Tumor cerebral

Diátesis hemorrágica

Hemorragia digestiva (últimas 6 semanas)

Otra hemorragia activa (no menstrual)

Cirugía o traumatismo mayor reciente (últimas 3 semanas)

Neurocirugía (últimos 6 meses)

Sospecha de disección aórtica

(Ministerio de Salud de Chile, Departamento de Enfermedades No Transmisibles, 2018).

2.4.2. Contraindicaciones Relativas

Hipertensión arterial al ingreso no controlada PAS>180 y/o PAD>110 mmHg

Maniobras prolongadas de resucitación cardiopulmonar (>10 min) y/o reanimación cardiopulmonar dentro de las últimas 2 semanas.

Embarazo y post parto hasta 3 meses

Punción de vaso en sitio no compresible (vena subclavia)

Tratamiento anticoagulante (INR >2-3)

Enfermedad hepática avanzada

Ataque cerebrovascular isquémico transitorio (últimos 6 meses)

Úlcera péptica activa

(Ministerio de Salud de Chile, Departamento de Enfermedades No Transmisibles, 2018).

2.5. Efectos adversos

La hemorragia es una reacción adversa muy frecuente asociada al uso de la tenecteplasa. El tipo de hemorragia es principalmente superficial en el lugar de inyección. Se han descrito muerte e incapacidad permanente en pacientes que han presentado y otros episodios graves de hemorragia (European Medicines Agency, 2023).

Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia y según la clasificación por órganos y sistemas según las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) (European Medicines Agency, 2023).

Al igual que con otros agentes trombolíticos, se han descrito los siguientes acontecimientos como secuelas del infarto de miocardio y/o de la administración de trombolíticos: - muy frecuentes: hipotensión, trastornos del ritmo y frecuencia cardíacos, angina de pecho - frecuentes: isquemia recurrente, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, shock cardiogénico, pericarditis, edema pulmonar - poco frecuentes: paro cardíaco, regurgitación de la válvula mitral, derrame pericárdico, trombosis venosa, taponamiento cardíaco, rotura del miocardio - raros: embolia pulmonar (European Medicines Agency, 2023).

V. CRONOGRAMA

Actividades realizadas por semana	ABRIL 2023				MAYO 2023				JUNIO 2023	
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2
Presentación y aprobación del tema de monografía										
Búsqueda y análisis de fuentes primarias y secundarias										
Proceso de elaboración de monografía										
Revisión y correcciones de monografía por asesor										
Revisión de referencias bibliográficas por biblioteca de CUNORI										
Presentación de informe final a OCTGM para revisión										
Revisión y correcciones de monografía por OCTGM										
Evaluación y aprobación de monografía por OCTGM										

Fuente: elaboración propia.

VI. PRESUPUESTO

➤ Recursos Financieros

Producto	Precio
Equipo de Cómputo	Q 5,000.00
Impresora	Q 1,200.00
Servicio de Internet	Q 400.00
Empastado	Q 200.00
CDs	Q 30.00
Materiales de oficina	Q 350.00
Memoria USB	Q 200.00
Acceso a artículos y recursos en línea	Q 600.00
Transporte	Q 600.00
TOTAL	Q 8,580.00

➤ Recursos Humanos

Investigador: Médica y Cirujana de pregrado, María Elisa Villeda Rodríguez

Asesor de investigación: Dr. Carlos Enrique Osorio Rivas

Revisores de investigación:

- PhD. Rory René Vides Alonzo
- MSc. Christian Edwin Sosa Sancé
- MSc. Edwin Danilo Mazariegos Albanés

➤ Recursos Físicos

- Computadora
- Impresora
- Servicio de internet
- Artículos, revistas, libros y recursos físicos relacionados con el tema investigado

VII. CONCLUSIONES

1. Tenecteplasa posee efectividad como tratamiento trombolítico en infarto agudo de miocardio, previniendo 30 muertes prematuras por cada 1,000 pacientes y reduce la tasa de mortalidad a 30 días a un 5%; en evento cerebrovascular isquémico logra reperusión completa de 71% y parcial de 80%, alcanzando una supervivencia sin discapacidad del 57.9%; en tromboembolia pulmonar disminuye el riesgo de descompensación hemodinámica a 2.6%, con tasa de mortalidad de 1.2% de los casos. En cuanto a seguridad, la aparición de hemorragia con tenecteplasa es <2% en comparación con alteplasa del 15%, gracias a su administración en bolo único basado en el peso.
2. La fisiopatología de los eventos trombóticos se basa en la interacción de diversos factores que llevan a un desequilibrio hemostático, dando como resultado un estado protrombótico, con la subsecuente formación de trombos que obstruyen el flujo sanguíneo local, o migran en forma de émbolos y obstruyen el flujo sanguíneo en lugares distales a su origen, provocando isquemia de los tejidos afectados.
3. Las principales propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de tenecteplasa son absorción rápida, volumen de distribución medio de 6.3-7 litros; semivida inicial de 24 minutos y terminal de 129 minutos; metabolismo hepático; mecanismo de acción basado en unión a la fibrina del trombo convirtiendo selectivamente el plasminógeno en plasmina y degradando la matriz de fibrina; posee mayor especificidad para la fibrina y mayor resistencia a la inactivación por su inhibidor endógeno, uniéndose al fibrinógeno 10 veces más que la alteplasa y estreptoquinasa.
4. El principal efecto adverso del uso de Tenecteplasa es la hemorragia, incluyendo episodios leves como sangrado del sitio de punción o epistaxis, hasta episodios mayores como hemorragia digestiva o hemorragia intracraneal; otros efectos adversos menos frecuentes son reacción anafilactoide e hipotensión.

5. Tenecteplasa ha demostrado superioridad sobre el resto de agentes trombolíticos; en infarto agudo de miocardio mejora significativamente la recanalización antes de la intervención coronaria percutánea y mejora las tasas de mortalidad a 30 días; en enfermedad cerebrovascular isquémica presenta superioridad en la reperusión de la lesión isquémica, mejoría clínica a las 24 horas y excelente recuperación a los 90 días; en tromboembolia pulmonar demuestra mejores resultados, con recuperación más rápida.

VIII. RECOMENDACIONES

1. Al Ministro de Salud Pública y Asistencia Social, promover la compra y distribución de Tenecteplasa en los Centros Hospitalarios Nacionales, tanto de la región central como departamentos, ya que es una opción eficiente y segura como tratamiento trombolítico.
2. A los médicos internistas y generales, propiciar la educación médica continua y mantenerse actualizados sobre el tratamiento trombolítico óptimo, para así poder brindar un manejo oportuno al paciente y disminuir la mortalidad y secuelas de los diversos eventos trombóticos.
3. Al personal de salud, informarse sobre los efectos adversos de los fármacos trombolíticos y realizar una evaluación individualizada y completa del paciente, para estratificar el riesgo de presentar complicaciones asociadas al tratamiento y así realizar una vigilancia más eficiente de las mismas.
4. Al personal paramédico, capacitarse en el reconocimiento precoz y oportuno de los eventos trombóticos, especialmente Infarto Agudo de Miocardio y Evento Cerebrovascular, ya que constituyen el primer contacto del paciente y se sabe que son entidades en las que es fundamental brindar tratamiento trombolítico dentro de sus respectivos períodos de ventana.
5. A la población en general, informarse sobre los factores de riesgo cardiovasculares, realizarse controles médicos periódicos para identificarlos y seguir las pautas recomendadas por su médico para controlarlos, y así evitar la aparición de eventos trombóticos mayores.

IX. REFERENCIAS

Alamowitch, S., Turc, V., Palaiodimou, L., Bivard, A., Cameron, A., De Marchis, G. M., Fromm, A., Kõrv, J., Roaldsen, M., Katsanos, A. y Tsivgoulis, G. (2023). European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*, 8(1), 8–54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37021186/>

Álvarez Monay, A., Dominguez Plo, E., Lagunas Pardos, D., Villar Vicente, M., Lacasta Miguel, E. Torres Zamorano, F. (2021). Evaluación del perfil de utilización de tenecteplasa en una gerencia autonómica de urgencias y emergencias extrahospitalarias. *Revista Sanitaria de Investigación*. <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/evaluacion-del-perfil-de-utilizacion-de-tenecteplasa-en-una-gerencia-autonomica-de-urgencias-y-emergencias-extrahospitalarias/>



Borrayo-Sánchez, G., Rosas-Peralta, M., Pérez-Rodríguez, G., Ramírez-Árias, E., Almeida-Gutiérrez, E. y Arriaga-Dávila, J. J. (2018). Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST: código I. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 56(1), 26–41. <https://www.redalyc.org/journal/4577/457754052008/457754052008.pdf>

Curay Macas, T. S. (2018). *Complicaciones en pacientes hospitalizados con evento cerebro vascular isquémico* [tesis de licenciatura, Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas]. Repositorio Nacional en Ciencia y Tecnología. <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/30539/1/CD%202304-%20CURAY%20MACAS%20TONNY%20STEVEN.pdf>

Dattoli-García, C. A., Jackson-Pedroza, C. N., Gallardo-Grajeda, A. L., Gopar-Nieto, R., Araiza-Garygordobil, D. y Arias-Mendoza, A. (2021). Infarto agudo de miocardio: revisión sobre factores de riesgo, etiología, hallazgos angiográficos y desenlaces en pacientes jóvenes. *Archivos de cardiología de México*, 91(4), 485–492. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1405-99402021000400485&script=sci_arttext

De Rio Monteluis, C. P y Cruz Carranza, J. (2019). *Tiempo de administración de trombolíticos endovenosos en pacientes con ACV isquémico para limitar el daño y la discapacidad* [tesis de licenciatura, Universidad Privada Norbert Wiener, facultad de Ciencias de la Salud]. Repositorio principal Universidad Wiener.

https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/3342/TRB_AJO%20ACAD%c3%89MICO%20De%20Rio%20Claudia%20-%20Cruz%20Jonathan.pdf?sequence=3&isAllowed=y



Delgado, E. (2020). Evento cerebrovascular isquémico aterotrombótico: estudio de caso. *Revista Universidad, Ciencia y Tecnología*, 24(103), 28–34. <https://uctunexpo.autanabooks.com/index.php/uct/article/view/354/737>

Donoso, R. F., Gómez, N. y Rodríguez, A. (2021). Manejo inicial y tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico: una visión futura. *Dilemas contemporáneos: educación, política y valores*, 8(3). https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2007-78902021000500062&script=sci_arttext

Escobar, E. y Akel, C. (2019). Infarto agudo del miocardio: conducta en el período prehospitalario. *Revista Chilena de Cardiología*, 38(3), 218–224. https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-85602019000300218&script=sci_arttext

European Medicines Agency. (2023). *Ficha técnica o resumen de las características del producto: Metalyse 8 000 unidades polvo y disolvente para solución inyectable*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/metalyse-epar-product-information_es.pdf

Gómez-Melo, L., González-Pérez, C., León-Bernal, D., Maldonado-Velasco, A., Ramírez-Rodríguez, J. E. y Ortiz, M. I. (2022). Tromboembolia pulmonar. *Educación y Salud Boletín Científico, Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo*, 10(20), 181–187. <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/ICSA/article/view/8393/8974>

González Aguilar, M. J., Otoyá Chaves, F. y Santisteban Garro, C. (2022). Exposiciones ambientales como factores de riesgo cardiovascular no convencionales e intervenciones asociadas. *Revista Médica Sinergia*, 7(12), e923. <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/923/2029>



Grau García, M., Pérez Bea, M., Angulo Sasiz, A., Díez Fontaneda, V. y Cintora León, E. (2023). Actualización del código ictus en urgencias. *Radiología*, 65(1), 3–10. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0033833822002508>

Instituto Químico Biológico. (2015). *Vademecum Tenecteplasa*. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t083.htm>

Kahn, S. R. y de Wit, K. (2022). Pulmonary Embolism. *The New England Journal of Medicine*, 378(1), 45–57. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp2116489?articleTools=true>

Konstantinides, S., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G.-J., Harjola, V.-P., Huisman, M., Humbert, M., Jennings, C. S., Jimenez, D., Kucher, N., Lang, I. M., Lankeit, M., Lorusso, R., Mazzolai, L., Meneveau, N., Ainle, F. N., Prandoni, P., Pruszczyk, P., ... Zamorano, J. L. (2020). Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Revista Española de Cardiología*, 73(6), 497.e1-497.e58. <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893220301500>

Li, G., Wang, C., Wang, S., Xiong, Y. y Zhao, X. (2022). Tenecteplase in ischemic stroke: challenge and opportunity. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 18, 1013–1026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9109727>

Mahmood, A. y Muir, K. W. (2022). Tenecteplase or alteplase: what is the thrombolytic agent of the future? *Current Treatment Options in Neurology*, 24(10), 503–513. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9362569>



Meyer, G., Vicaut, E., Danays, T., Agnelli, G., Becattini, C., Beyer-Westendorf, J., Bluhmki, E., Bouvaist, H., Brenner, B., Couturaud, F., Dellas, C., Empen, K., Franca, A., Galiè, N., Geibel, A., Goldhaber, S. Z., Jimenez, D., Kozak, M., Kupatt, C., ... Konstantinides, S. (2014). Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine*, 370(15), 1402–1411. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1302097?articleTools=true>

Ministerio de Salud de Chile, Departamento de Enfermedades No Transmisibles. (2018). *Protocolo Tenecteplase 2018*. RedCrónicas. https://redcronicas.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/02/PROTOCOLO-TENECTEPLASE-022018.pdf

Pigretti, S., Alet, M., Mamani, C., Alonzo, C., Aguilar, M., Álvarez, H., Ameriso, S., Andrade, M., Arcondo, F., Armenteros, C., Arroyo, J., Beigelman, R., Bonardo, P., Bres, M., Cabello, C., Camargo, G., Camerlingo, S., Cárdenas, R., Cháves, H., ... Zurrú, M. (2019). Consenso sobre accidente cerebrovascular isquémico agudo. *Medicina (Buenos aires)*, 79(supl. 2), 1–46. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000400001

Piñar Sancho, G., Abarca Zúñiga, V. y Moya Corea, S. (2021). Diagnóstico y manejo actualizado del tromboembolismo pulmonar agudo. *Revista Médica Sinerg*, 6(1), e633. <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2021/rms211i.pdf>

Plain Pazos, C., Pérez de Alejo Alemán, A., Carmona Penton, C. R., Domínguez Plain, L., Pérez de Alejo Plain, A. y García Cogler, G. (2019). Comportamiento del infarto agudo de miocardio en pacientes hospitalizados. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencia*, 18(2), e429. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedinteme/cie-2019/cie192b.pdf>



Rego Ávila, H., Vitón Castillo, A. A., Germán-Flores, L., Linares Cánovas, P. y Lazo Herrera, L. A. (2020). Terapia trombolítica en pacientes con infarto agudo de miocardio. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*, 26(2), 849. <https://www.medigraphic.com/pdfs/cubcar/cac-2020/cac202a.pdf>

Rifrani Puyade, G. D., Bozikovich, C., Guaglianone, D., Fruci, L., Pires, N. y Lovesio, C. (2018). Tromboembolismo Pulmonar. *Anuario (Fundación Dr J. R. Villavicencio)*, 26, 52–55. http://www.villavicencio.org.ar/ALMACEN/archivos/publicaciones_00000000834.pdf

Rodríguez Perón, J. M. (2021). Biomarcadores cardiacos de aterotrombosis y su implicación en la estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 50(02). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572021000200027

Salas Martínez, N. M., Lam Mosquerab, I. E., Sornoza Moreira, K. M. y Cifuentes Casquete, K. K. (2019). Evento cerebrovascular isquémico vs hemorrágico. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento*, 3(4), 177–193. <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/658/862>

Steg, G., James, S. K., Atar, D., Badano, L. P., Blomstrom, C., Borger, M. A., di Mario, C., Dickstein, K., Ducrocq, G., Fernández, F., Gershlick, A. H., Giannuzzi, P., Halvorsen, S., Huber, K., Juni, P., Kastrati, A., Knuuti, J., Lenzen, M. J., Mahaffey, K. W., ... Zahger, D. (2013). Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. *Revista Española de Cardiología*, 66(1), 53.e1–53.e46. <https://www.revespcardiol.org/es-guia-practica-clinica-esc-el-articulo-S0300893212006355>

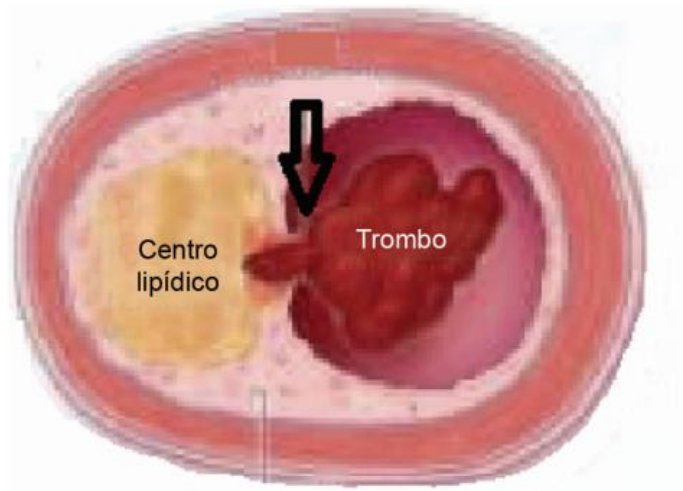


Valladares Carvajal, F. J., Hernández de León, N., Pérez Alfonso, C. R., León Valdés, G. y Torres Acosta, C. (2022). Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST: guía de práctica clínica. *Revista Finlay*, 12(3), 364–386. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S2221-24342022000300364&script=sci_arttext&lng=pt



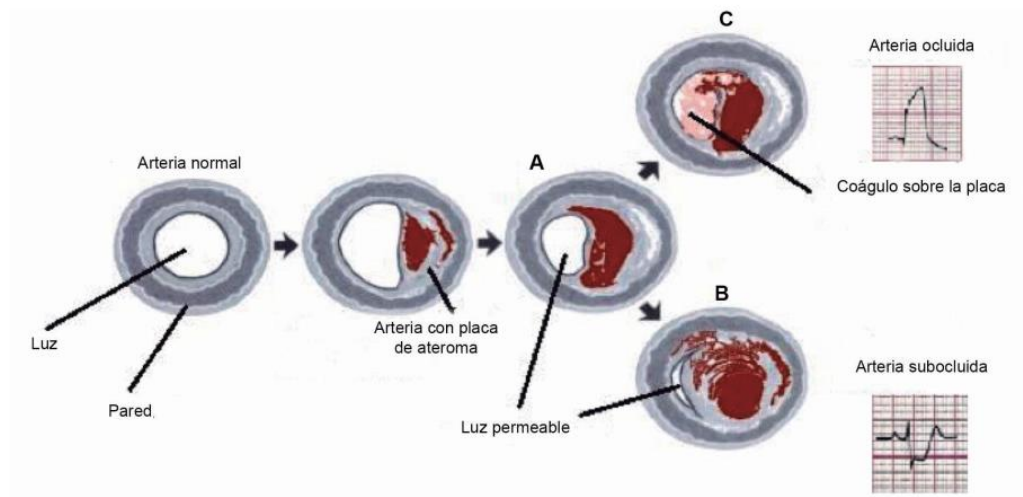
X. ANEXOS

Figura 1. Ruptura de placa coronaria vulnerable



Fuente: Borrayo-Sánchez et al. (2018).

Figura 2. Fisiopatología de IAMCEST y IAMSEST



Fuente: Borrayo-Sánchez et al. (2018).

Figura 3. Triada de Virchow



Fuente: Piñar Sancho et al. (2021).

Tabla 1. Escala ABCD2

Parámetro	Características	Puntaje
EDAD Age	>/= 60 años	1
PRESIÓN ARTERIAL Blood Plessure	>140/90	1
CLÍNICA	Paresia unilateral	2
	Alteración del lenguaje sin paresia	1
DURACIÓN	>60 minutos	2
	10-59 minutos	1
DIABETES	Presencia de DM	1
INTERPRETACIÓN	RIESGO BAJO	0-3 puntos
	RIESGO MODERADO	4-5 puntos
	RIESGO ELEVADO	6-7 puntos

Fuente: Salas et al. (2019).

Tabla 2. Escala de Cincinnati

Nemotecnia	Evaluación
FACE	-Pedir al paciente que sonría -Evidencia asimetría facial
ARMS	-Pedir al paciente que eleve los brazos -Evidencia paresias
SPEECH	-Pedir al paciente que repita una frase -Evidencia disartria o afasia
TIME	Activar de inmediato código Stroke
INTERPRETACIÓN	1 criterio: 72%
Probabilidad de ECV	2 criterios: 85%

Fuente: Curay Macas (2018).

Tabla 3. Escala de RANKIN Modificada

0	Asintomático	
1	Muy leve	Pueden realizar tareas y actividades habituales sin limitaciones
2	Leve	Incapacidad para realizar algunas actividades, pero se valen por sí mismos sin ayuda
3	Moderada	Requieren ayuda, pero pueden caminar solos
4	Moderadamente Grave	Dependientes para actividades básicas de la vida diaria
5	Grave	Totalmente dependientes, requieren asistencia continua
6	Muerte	

Fuente: Curay Macas (2018).

Tabla 4. Escala de NIHSS

	Alerta	0		No caída del miembro	0-0
Nivel de conciencia	Estímulos verbales	1	Miembros inferiores (Der/Izq)	Caída <5seg	1-1
	Estímulos dolorosos	2		Esfuerzo contra gravedad	2-2
	Respuestas reflejas	3		Movimiento horizontal	3-3
Preguntas	Respuestas correctas	0	Ataxia de miembros	No movimiento	4-4
	1 respuesta correcta	1		Ausente	0
	Respuestas incorrectas	2		Presente en 1 extremidad	1
Órdenes motoras	Obedece	0	Sensitiva	2/+ extremidades	2
	1 orden correcta	1		Normal	0
	No obedece	2		Pérdida ligera/moderada	1
Mirada conjugada	Normal	0	Lenguaje	Pérdida grave/total	2
	Parálisis facial	1		Normal	0
	Parálisis forzada de la mirada	2		Afasia ligera/ moderada	1
Miembro superior (Der/ Izq)	No caída del miembro	0-0	Disartria	Afasia grave	2
	Caída <10 seg	1-1		Afasia global	3
	Esfuerzo contra la gravedad	2-2		Normal	0
	Movimiento en plano horizontal	3-3		Ligera a moderada	1
	Sin movimiento	4-4		Grave o anartria	2
Campo Visual	Normal	0	Extinción	Normal	0
	Hemianopsia parcial	1		Extinción parcial	1
	Hemianopsia completa	2		Extinción completa	2
	Ceguera	3	INTERPRETACIÓN		
Parálisis facial	Movilidad normal	0	<5 pts	Leve	
	Paresia menor	1	6-15 pts	Moderado	
	Paresia parcial	2	15-25 pts	Grave	
	Paresia completa	3	>25 pts	Muy Grave	

Fuente: Curay Macas (2018).

Tabla 5. Escala de PERC

Criterio	Puntaje
Edad <50 años	1
Frecuencia cardiaca <100	1
SpO2 <94%	1
No historia de TEP o TVP	1
No trauma o cirugías recientes	1
No hemoptisis	1
No estrógenos exógenos	1
No signos clínicos sugestivos de TEP	1
INTERPRETACIÓN	
Baja probabilidad de TEP	<2 puntos
Alta probabilidad de TEP	2-8 puntos

Fuente: Gómez-Melo et al. (2022).

Tabla 6. Escala de Wells Modificada

Criterio	Puntaje
Signos y síntomas clínicos de TEV	3
TEP como diagnóstico más probable	3
Frecuencia cardíaca >130lpm	1.5
Inmovilización o cirugía en 4 semanas previas	1.5
TEP o TEV previos	1.5
Hemoptisis	1
Cáncer	1
INTERPRETACIÓN	
Riesgo bajo de TEP	<2
Riesgo moderado de TEP	5-6
Riesgo elevado de TEP	>6

Fuente: Gómez-Melo et al. (2022).

Tabla 7. Escala revisada de Ginebra

Criterio	Puntaje
Edad >65 años	1
TEP o TEV previos	3
Cirugía o fractura en menos de 1 mes	2
Cáncer	2
Dolor unilateral en miembro inferior	3
Hemoptisis	2
Frecuencia cardíaca 75-94	3
Frecuencia cardíaca >95	5
Dolor a palpación profunda de la pierna y edema unilateral	4
INTERPRETACIÓN	
Baja probabilidad de TEP	<3pts
Probabilidad intermedia de TEP	4-10pts
Alta probabilidad de TEP	>10 pts

Fuente: Gómez-Melo et al. (2022).

Tabla 8. Dosis de Tenecteplasa

Peso del paciente (kg)	TNK (U)	TNK (mg)	Vol. Reconstituido
<60 kg	6,000	30	6ml
60-70 kg	7,000	35	7ml
70-80kg	8,000	40	8ml
80-90kg	9,000	45	9ml
>90kg	10,000	50	10ml

Fuente: European Medicines Agency (2023).

Tabla 9. Dosis de Tenecteplasa según peso y edad en IAM

Peso del paciente (kg)	Edad <75 años		Edad >75 años	
	Dosis (mg)	Vol. Reconstituido	Dosis (mg)	Vol. Reconstituido
<60	30	6ml	15	3ml
60-70	35	7ml	17.5	3.5ml
70-80	40	8ml	20	4ml
80-90	45	9ml	22.5	4.5ml
>90	50	10ml	25	5ml

Fuente: Ministerio de Salud de Chile, Departamento de Enfermedades No Transmisibles (2018).

Tabla 10. Reacciones adversas por Tenecteplasa

Sistema Inmunológico	
Raras	Reacción anafilactoide (exantema, urticaria, broncoespasmo, edema laríngeo)
Sistema Nervioso	
Poco frecuentes	Hemorragia intracraneal (hematoma cerebral, ictus hemorrágico, transformación hemorrágica del ictus) incluyendo síntomas asociados como somnolencia, afasia, convulsiones, hemiparesia.
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Hemorragia ocular
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Arritmias de reperfusión (asistolia, arritmia idioventricular, extrasístoles, fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular de primer grado a bloqueo completo, bradicardia, taquicardia, arritmia ventricular, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular).
Raras	Hemorragia del pericardio
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hemorragia
Raras	Embolia
Respiratorios y torácicos	
Frecuentes	Epistaxis
Raras	Hemorragia pulmonar
Gastrointestinales	
Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal
Poco frecuentes	Hemorragia retroperitoneal (hematoma retroperitoneal)
Frecuencia desconocida	Náuseas, vómitos
Piel y tejido subcutáneo	
Frecuentes	Equimosis
Renal y vías urinarias	
Frecuentes	Hemorragia urogenital (hematuria)
En el lugar de administración	
Frecuentes	Hemorragia del lugar de inyección
Exploraciones complementarias	
Raras	Hipotensión, hipertermia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuencia desconocida	Embolia grasa

Fuente: European Medicines Agency (2023).