

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO EN PACIENTES CON
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO.**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO**

AUTOR: ANDRES ESTEBAN PESANTEZ CORONEL

DIRECTOR: LARRY MIGUEL TORRES CRIOLLO

AZOGUES - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Yo, **Andres Esteban Pesantez Coronel** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0350233342**. Declaro ser el autor de la obra: **“Eficacia del tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 29 de julio de 2024

Andres Esteban Pesantez Coronel

C.I. 0350233342

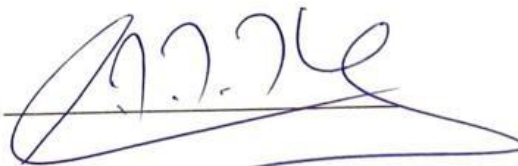
CERTIFICACIÓN DEL TUTOR/DIRECTOR DE TESIS

Larry Miguel Torres Criollo
DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA
De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: **“Eficacia del tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico”**, realizado por: **Andrés Esteban Pesantez Coronel**, con documento de identidad: **0350233342**, previo a la obtención del título de **Médico** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la universidad católica de cuenca, por lo que esta expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 29 de julio de 2024

FIRMA



Dr. Larry Miguel Torres Criollo

1104163868

TUTOR/DIRECTOR

DEDICATORIA

Este trabajo de titulación está dedicado a mis padres: María Elena Coronel y Marco Pesantez, a mis hermanos, quienes con su esfuerzo y apoyo, me han ayudado a alcanzar un sueño, gracias por inculcar en mí el ejemplo de la dedicación y la constancia, con los que me mantuve firme con un objetivo en mente, ser médico.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mis Padres quienes han sido el pilar fundamental en mi vida para alcanzar cada meta, así también agradezco a mi tutor el Dr. Larry Miguel Torres por su motivación y retroalimentación constante. Finalmente, mis agradecimientos a la Universidad Católica de Cuenca y a toda la Facultad de Medicina y a mis profesores quienes, con la enseñanza de sus valiosos conocimientos, hicieron que pueda crecer día a día como profesional.

Eficacia del tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico.
Andres Esteban Pesantez Coronel, Larry Miguel Torres Criollo
Universidad Católica de Cuenca, capesantez42@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Contexto: El accidente cerebrovascular provoca limitación funcional en las personas que lo padecen, lo que se traduce en fragilidad, empeoramiento del estado y una importante demanda de atención en salud. Objetivo: Valorar el nivel de evidencia científica mediante una revisión sistemática sobre la eficacia del tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico. Metodología: Revisión sistemática de metaanálisis y revisiones sistemáticas publicados en Pubmed, Scopus, Redalyc y Sciencedirect, período 2018 – 2023, en inglés y español. Resultados: La fibrinólisis en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico reduce la discapacidad secundaria al evento. La tenecteplasa lleva significativamente a una recanalización completa en un promedio de 38,5% pacientes versus alteplasa que lo logra en un 29%. En cuanto al riesgo de hemorragia se obtuvo un promedio de 3,05% para tenecteplasa y 2,86% para alteplasa, valores que fueron estadísticamente significativos (RR: 1,27 con IC 95% [1,02 - 1,57], $p = 0,03$), por ello se considera la tenecteplasa una opción razonable para el tratamiento de los pacientes con evento cerebrovascular isquémico teniendo en cuenta que el riesgo de hemorragia es mínimo en comparación con la alteplasa. Conclusiones: Ambos medicamentos son seguros y eficaces para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico. El uso de tenecteplasa no aporta mayores tasas de sangrado intracerebral en comparación con el alteplasa. El déficit neurológico presente en el evento cerebrovascular puede ser determinado mediante la utilización de escalas, entre las que destaca el NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), la misma que posee una alta sensibilidad y especificidad.

Palabras clave: fibrinólisis, accidentes cerebrovasculares, agentes fibrinolíticos, infarto cerebral, tratamiento

Effectiveness of Fibrinolytic Therapy in Patients with Ischemic Stroke

Andres Esteban Pesantez Coronel, Larry Miguel Torres Criollo

Catholic University of Cuenca, capesantez42@est.ucacue.edu.ec

ABSTRACT

Context: Stroke causes functional limitation in those affected, leading to frailty, worsening of the condition, and an essential demand for healthcare services. **Objective:** To evaluate the level of scientific evidence through a systematic review of the effectiveness of fibrinolytic therapy in patients with ischemic stroke. **Methodology:** A systematic review of meta-analyses and systematic reviews published between 2018 and 2023 in PubMed, Scopus, Redalyc, and ScienceDirect was conducted in English and Spanish. **Results:** Fibrinolysis in patients with ischemic stroke reduces disability secondary to the event. Tenecteplase significantly achieves complete recanalization in an average of 38.5% of patients compared to alteplase, which achieves it in 29%. Regarding bleeding risk, tenecteplase has an average risk of 3.05% and alteplase 2.86%, with statistically significant values (RR: 1.27 with 95% CI [1.02 - 1.57], $p = 0.03$). Therefore, tenecteplase is considered a reasonable option for treating patients with ischemic cerebrovascular events, considering its minimal bleeding risk compared to alteplase. **Conclusions:** Both medications are safe and effective for patients with ischemic stroke. Tenecteplase does not result in higher rates of intracerebral bleeding compared to alteplase. The neurological deficit in the stroke can be determined using scales, among which is the NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), highlighted due to its high sensitivity and specificity.

Keywords: fibrinolysis, stroke, fibrinolytic agents, cerebral infarction, treatment.



Contenido

DEDICATORIA.....	III
AGRADECIMIENTO	IV
CAPÍTULO I.....	1
1.1. INTRODUCCIÓN	1
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
Tabla 1	7
1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	9
1.4. JUSTIFICACIÓN	9
CAPITULO II.....	11
2.1. OBJETIVOS	11
2.1.1. General.....	11
2.1.2. Específicos	11
CAPITULO III	12
3.1. METODOLOGÍA	12
3.1.1. Tipo de investigación.....	12
3.1.2. Estrategia de búsqueda.....	12
3.1.3. Criterios de selección.....	12
3.1.4. Extracción, organización y análisis de información	14

3.1.5. Evaluación de la calidad	16
Ilustración 3 Resumen grafico del riesgo de sesgo por medio de la herramienta ROBINS-1	16
CAPÍTULO IV	17
4.1. RESULTADOS	17
4.1.1. Estudios Bibliométricos.....	17
Figura 1 Estudios de Bases de Datos de la Revisión Sistemática, luego de filtro de selección por años.....	17
Figura 2 Estudios de Bases de Datos de la Revisión Sistemática, luego de filtro de selección	18
4.1.2. Recolección de datos.....	19
Tabla 2.....	19
4.1.3. Indicaciones sobre la aplicación del tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico	22
4.1.4. Eficacia de los distintos fármacos usados en el tratamiento fibrinolítico en pacientes con ECV isquémico.....	24
Tabla 4.....	24
4.1.5. Riesgos de la aplicación de tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico.	26
Tabla 5	26
CAPÍTULO V.....	28
5.1. DISCUSIÓN	28
5.1.1. Indicaciones sobre la aplicación del tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico	28

5.1.2. Eficacia de los distintos fármacos usados en el tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico.....	31
5.1.3. Riesgos de la aplicación de un tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebro vascular isquémico.	32
CAPITULO VI	34
6.1. CONCLUSIONES	34
CAPITULO VII	35
7.1. RECOMENDACIONES.....	35
CAPITULO VIII.....	36
8.1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
CAPITULO IX	43
9.1. ANEXOS	43
Ilustración 5 Algoritmo de tratamiento de AVC	44

CAPÍTULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

El accidente cerebro vascular (ACV), también conocido como evento o enfermedad cerebro vascular (ECV), es descrito como la alteración de la función cerebral, transitoria o definitiva, sin otra causa adicional a la de origen vascular que puede afectar a una o más partes del cerebro. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, en el mundo 15 millones de personas cada año presentan un accidente cerebrovascular, varios de ellos fallecen o quedan discapacitados de forma permanente, lo cual afecta de manera muy significativa su entorno personal, familiar y laboral ^(1,2,3,4).

Se trata de una patología “tiempo dependiente”, en donde el 87% de los casos son de origen isquémico y, de estos, el 80% tiene una naturaleza aterosclerótica ^(1,2). Muchos autores indican que el ECV de tipo isquémico suele darse en personas donde hay un estrechamiento de los vasos sanguíneos, lo cual se relaciona de forma significativa con el grupo de adultos mayores en quienes hay una esclerosis vascular producto de la edad, en cambio el ECV hemorrágico resulta de la ruptura de un vaso, debido a factores de riesgo como una elevada presión arterial, presencia de aneurismas, uso de anticoagulantes y pacientes con angiopatía amiloide ^(5,6).

La Enfermedad Cerebrovascular Isquémica (ECV-Isquémica) provoca alteraciones neurológicas agudas, causadas por la disfunción del flujo sanguíneo cerebral repentino, provocando una reducción del suministro de oxígeno y nutrientes a las células cerebrales, lo que causa injuria neuronal y la pérdida de funciones cerebrales específicas ^(7,8,9).

Según el “National Institute of Neurological Disorders and Stroke” (NINDS) un evento cerebro vascular isquémico o STROKE es un episodio que ocurre de manera súbita y constituye una emergencia médica; durante el STROKE, algunas neuronas dejan de recibir oxígeno y los nutrientes necesarios para su funcionamiento, lo que ocasiona su muerte; sin embargo, otras neuronas quedan en un estado comprometido o debilitado durante varias horas, tiempo en el cual la terapéutica utilizada determinará el resultado final ⁽⁹⁾.

Por ello, se destaca la importancia de actuar con prontitud en un ECV isquémico, debido a la relación proporcional de lesión que dice “el tiempo es cerebro”, porque en los primeros minutos de déficit clínico no necesariamente se observa daño neurológico irreversible, por tanto, un tratamiento oportuno puede permitir preservar las células cerebrales afectadas y reducir en un 80% el daño cerebral, incluso revertirlo en algunos casos, debido a que alrededor del infarto cerebral existe una zona de penumbra isquémica potencialmente recuperable si se produce la reperfusión precoz, con la recanalización o lisis del trombo ^(9,10).

La terapia debe ir dirigida a restaurar el flujo o función de la zona de penumbra (ilustración 1). El primer método para restaurar la perfusión cerebral es la lisis del coágulo que tiene como objetivo fundamental el restablecer el flujo sanguíneo del tejido afectado. La terapia trombolítica intravenosa (IV) para ECV isquémico agudo en la actualidad es aceptada, continuando con la búsqueda de nuevos fármacos que cumplan con el objetivo en menor tiempo y menor efectos adversos ⁽¹⁰⁾.

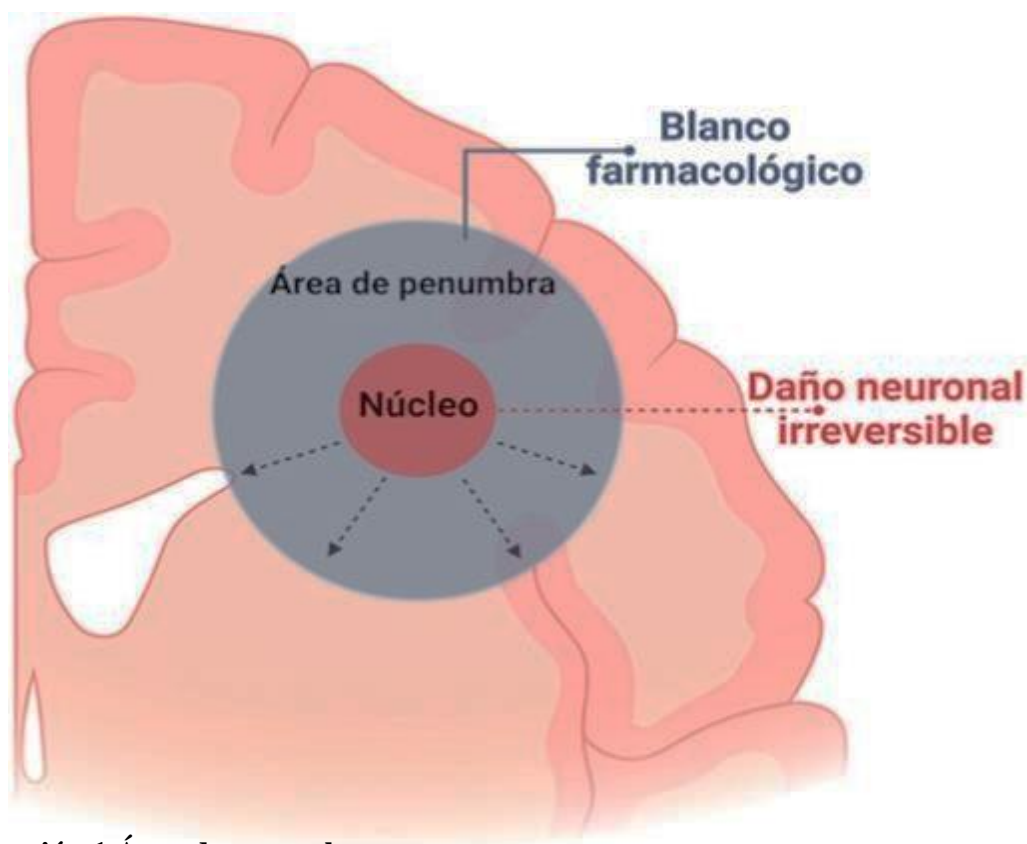


Ilustración 1 Área de penumbra

Fuente: Miranda-Mosquera M, et al. Actuales moléculas neuro-protectoras propuestas para el tratamiento de Evento Vascular Cerebral Isquémico. 2015 ⁽¹⁰⁾.

El tratamiento fibrinolítico tiene un enfoque terapéutico muy amplio para su uso en el ACV isquémico, en el cual se administran sustancias trombolíticas, que disuelven el coágulo que obstruye la arteria cerebral y con ello restaurar el flujo sanguíneo normal. El rtPA (activador tisular del plasminógeno recombinante) constituye una enzima con la propiedad de accionar el proceso de cambio del plasminógeno en plasmina, es decir, provoca la lisis del coágulo sanguíneo ^(8,9).

El uso de la terapia trombolítica ha experimentado grandes cambios en las últimas 4 décadas, así lo demuestra la revisión sistemática de 12 ensayos clínicos controlados realizada a finales del siglo XX, que exponen como la terapia trombolítica con activador del plasminógeno tisular humano recombinante, está relacionada con mayor supervivencia libre de dependencia entre los 3 y 6 meses posteriores al infarto cerebral a pesar de causar complicaciones como la hemorragia ⁽¹²⁾.

En este contexto, la información recopilada para la presente revisión sistemática se generó a través de la clasificación de los niveles de evidencia de Oxford, incluyendo niveles que van desde 1a hasta 2b, misma que nos permitió determinar la eficacia de la terapia fibrinolítica administrada a pacientes que presentaron un ACV isquémico.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) en los últimos años se ha constituido en una patología que se encuentra entre las principales causas morbilidad y mortalidad (10%) a nivel mundial, siendo por ello el primer motivo de asistencia neurológica en la atención hospitalaria de emergencia ⁽¹²⁾.

Como parte del análisis de la problemática que engloba el ACV, los factores de riesgo presentes pueden ser modificables y no modificables. El más importante de los factores modificables es la hipertensión arterial, en donde el riesgo de sufrir un ECV aumenta de 3 – 5 veces en pacientes no controlados. Se ha demostrado que si se logra reducir de 5 a 6 mmHg

de presión arterial diastólica, se reduce la probabilidad de sufrir un ECV en un 35 a 40%, al igual que reducir la presión arterial sistólica entre 10 – 12 mmHg evita un ECV entre un 4,8 a 7% ^(7,13).

Otros factores de riesgo modificables importantes son la falta de actividad física, el sobrepeso, la mala alimentación y el tabaquismo; se ha evidenciado como en pacientes obesos consumidores de cigarrillo se incrementa el riesgo de ECV entre un 2,5% y un 4,1% en varones; mientras que en mujeres es de 3,6% a 5,8%. Por otro lado, las dislipidemias, el estado de hipercoagulabilidad, las migrañas, el consumo de alcohol, el tratamiento con anticonceptivos orales, así como pacientes con fibrilación auricular, pueden aumentar las probabilidades de sufrir un ECV hasta en un 5% ^(7,13).

Entre los factores no modificables más importantes están la edad, en donde se ha demostrado que el ECV es más frecuente en adultos mayores con edades entre 65 – 80 años; además, el género influye de manera notoria, debido a que en las mujeres la producción de estrógenos actúa como un factor protector hasta que se llegue a la menopausia, por lo tanto, el riesgo es mayor en los hombre ^(1,7,13).

Como en toda enfermedad, en el ACV el riesgo se incrementa ante la existencia de antecedentes familiares. De igual manera, se ha demostrado que esta enfermedad afecta más a los afroamericanos e hispanohablantes, por consiguiente en Latinoamérica es la segunda causa de muerte ^(7,13).

A nivel mundial, una revisión sistemática de inicialmente 203 artículos con la inclusión de 35 de ellos, se observó que el continente más estudiado con respecto al ACV fue Europa, seguido de Asia. La frecuencia de eventos cerebrovasculares, así como de infarto cerebral isquémico y hemorragia intracraneal, mostró ser prevalente en el sexo masculino en la mayoría de los estudios, aunque algunos estudios asiáticos, europeos y norteamericanos presentaron excepciones a esta tendencia ⁽⁶⁾.

En el caso de Europa, a través de una revisión sistemática – metaanálisis, se planteó al ictus como la principal causa de discapacidad y la segunda causa de muerte, demostrando una tendencia positiva al aumento de poblaciones adultas mayores dependientes. En los hombres

la prevalencia fue determinada en un 9,2% y en las mujeres un 9,1%, ambos en base a un intervalo de confianza del 95% ⁽¹⁴⁾. La incidencia de ictus en la población española es de 187,4 casos por cada 100.000 habitantes, dando un total de 71.780 en mayores de 18 años ⁽⁷⁾.

Latinoamérica ha presentado estadísticas significativas en cuanto a EVC, por ejemplo, Perú, en el año 2017 registró un total de 10.570 casos de accidente cerebrovascular, dicha cifra ascendió en el año siguiente a un total de 12.835 casos. En estudios realizados durante el 2011 en Chile se reportan 3.236 defunciones debidas a esta enfermedad, constituyéndose en la causa principal de mortalidad en ese año. Colombia presentó un cuadro similar en el año 2016 con una incidencia de 14.994 casos y en el año 2018 esta cifra se incrementó hasta los 16.090 casos ^(13,15,16).

La Sociedad Ecuatoria de Neurología publica en el 2016, como el ACV se ha instituido como la segunda causa de mortalidad y la tercera causa de discapacidad. En los siguientes años y hasta la presente fecha la información científica sobre esta patología es insuficiente, tan solo se puede apreciar un trabajo, tipo longitudinal retrospectivo basado en datos generales del Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC) del periodo 1991 a 2015, en el que se describe como el ECV se constituía en la principal causa de mortalidad con 6,70%; caracterizada por tener en los últimos años un patrón de tendencia constante ^(17,18,19,20).

En cuanto al tratamiento del ECV isquémico la terapia de reperfusión es la más indicada y utilizada, cuyo objetivo principal es el restituir el flujo sanguíneo cerebral hacia las zonas de penumbra que todavía no llegan a infartarse. La terapia fibrinolítica intravenosa es el tratamiento estándar del ACV y reduce el riesgo de complicaciones como la discapacidad secundaria al trastorno citado. Desde 1995 hasta la actualidad, los estudios realizados muestran de forma evidenciada como la fibrinólisis combinada, por ejemplo con la trombectomía (procedimiento intravascular), incrementan la eficacia y reducen las complicaciones en los pacientes con ECV isquémico ⁽²¹⁾.

Los agentes trombolíticos aumentan la tasa de recanalización, debido a que transforman el plasminógeno en plasmina, esta última se encarga de la disolución del trombo, así como de los elementos necesarios para el deterioro de la fibrina. Entre los agentes trombolíticos más

conocidos están el activador del plasminógeno tisular recombinante (alteplasa, rtPA), estreptocinasa, urocinasa, y los derivados de alteplasa: reteplasa (rPA), lanoteplasa (nPA), y tenecteplasa (TNK- tPA). De todos los citados, alteplasa es el más utilizado en el tratamiento de paciente con clínica neurológica, cuya dosis se calcula de la siguiente forma 0,9 mg/kg, con una dosis máxima de 90mg, debiendo ser administrado vía intravenosa, se inicia con una dosis carga del 10% mediante bolo y el restante en infusión continua de 1 hora ^(13,22).

La acción de la alteplasa es relativa por la fibrina, produciendo una disminución de los niveles de fibrinógeno circulante de hasta el 60% aproximadamente en las primeras 4 horas a dosis de 100 mg, acción que se puede restablecerse a más del 80% después de las 24 horas. Se puede observar una marcada y prolongada disminución del nivel de fibrinógeno circulante en pocos pacientes ^(13,23).

La terapia fibrinolítica en estudios doble ciego ha confirmado ser útil, por lo tanto su implementación debe ser considerada por las instituciones de salud pública y privada, recordando que esta debe ser realizada en un hospital que cuente con talento humano preparado técnica y científicamente, disponer de recursos tecnológicos para un control, monitoreo, diagnóstico y tratamiento continuo; siendo importante la vigilancia continua por un neurólogo, la presencia de un neurocirujano localizado. Es importante contar para el tratamiento con el consentimiento informado del paciente o de sus familiares. Este tipo de abordaje es útil en las 3 primeras horas ^(13,23).

La escala de NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) permite valorar la gravedad del accidente cerebrovascular, determinando el tratamiento de forma individualizada en funcional puntaje obtenido, además, permite tener un valor pronóstico que depende del grado de afectación.

En la siguiente tabla se detalla los parámetros que mide esta escala y la puntuación de cada uno. Una vez obtenido el puntaje, se recomienda hacer terapia de reperfusión mediante fibrinólisis únicamente en pacientes que tengan un puntaje mayor a 4 y menor a 25; en puntajes que difieran del rango antes mencionado se debe valorar otro tipo de terapia de acuerdo al grado de afectación que presenta el paciente ⁽²⁴⁾. Los criterios de elegibilidad se exponen a continuación:

Tabla 1
Escala NIHSS: National institute of Health Stroke Scale

CRITERIO		ESCALA									
1a. Nivel de conciencia	Alerta Somnolencia Obnubilación Coma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1b. Nivel de conciencia Preguntas verbales ¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene?	Ambas respuestas son correctas Una respuesta correcta Ninguna respuesta correcta	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	2	2	2	2	
1c. Nivel de conciencia. Órdenes motoras 1. Cierre los ojos, después ábralos. 2. Cierre la mano, después ábrala.	Ambas respuestas son correctas Una respuesta correcta Ninguna respuesta correcta	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	2	2	2	2	
2. Mirada conjugada (voluntariamente o reflejos óculocefálicos, no permitidos óculo vestibulares) Si lesión de un nervio periférico: 1 punto.	Normal Paresia parcial de la mirada Paresia total o desviación forzada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	2	2	2	2	
		3	3	3	3	3	3	3	3	3	
3. Campos visuales (confrontación) Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos. Si extinción visual: 1 punto	Normal Hemianopsia parcial Hemianopsia completa Ceguera bilateral	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	2	2	2	2	
		3	3	3	3	3	3	3	3	3	
4. Paresia facial	Normal. Paresia leve (asimetría al sonreír.) Parálisis total del músculo facial inferior Parálisis total del músculo facial superior e inferior.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	2	2	2	2	
		3	3	3	3	3	3	3	3	3	
5. Paresia de extremidades superiores (ES) Se explora 1° la ES no parética Debe levantar el brazo extendido a 45° (decúbito) o a 90° (sentado). No se evalúa la fuerza distal Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 10". Claudica en menos de 10" sin llegar a tocar la cama. Claudica y toca la cama en menos de 10". Hay movimiento, pero no vence gravedad. Parálisis completa. Extremidad amputada o inmovilizada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	1	1	1	1	
		2	2	2	2	2	2	2	2	2	
		3	3	3	3	3	3	3	3	3	
		4	4	4	4	4	4	4	4	4	
		9	9	9	9	9	9	9	9	9	
6. Paresia de extremidades	Mantiene la posición 5".	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		1	1	1	1	1	1	1	1	1	

inferiores (EI) Se explora 1º la EI no patética. Debe levantar la pierna extendida y mantener a 30º. Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Claudica en menos de 5" sin llegar a tocar la cama. Claudica y toca la cama en menos de 5". Hay movimiento, pero no vence gravedad. Parálisis completa. Extremidad amputada o inmovilizada.	2 3 4 9	2 3 4 9	2 3 4 9	2 3 4 9	2 3 4 9	2 3 4 9	2 3 4 9	2 3 4 9
7. Ataxia de las extremidades. Dedo-nariz y talón-rodilla. Si déficit motor que impida medir disimetría: 0 pt.	Normal. Ataxia en una extremidad. Ataxia en dos extremidades.	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
8. Sensibilidad. Si obnubilado evaluar la retirada al estímulo doloroso. Si déficit bilateral o coma: 2 puntos.	Normal Leve o moderada hipoestesia. Anestesia.	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
9. Lenguaje. Si coma: 3 puntos. Si intubación o anartria: explorar por escritura.	Normal. Afasia leve o moderada. Afasia grave, no posible entenderse. Afasia global o en coma	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
10. Disartria. Si afasia: 3 puntos	Normal. Leve, se le puede entender. Grave, ininteligible o anartria. Intubado. No puntúa.	0 1 2 9	0 1 2 9	0 1 2 9	0 1 2 9	0 1 2 9	0 1 2 9	0 1 2 9	0 1 2 9
11. Extinción- Negligencia- Inatención. Si coma: 2 puntos.	Normal. Inatención/extinción en una modalidad Inatención/extinción en más de una modalidad	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2	0 1 2
TOTAL									

Fuente: Sociedad Española de Medicina de urgencias y emergencias. Escala NIHSS National Institute of Health Stroke Score. 2023 ⁽²³⁾.

Así como existen criterios de elegibilidad también se encuentran los criterios de exclusión, que se redactan a continuación:

- Antecedente de haber sufrido un ACV o un traumatismo craneoencefálico en los últimos 3 meses.
- Neoplasia maligna gastrointestinal.
- Antecedente de hemorragia intracraneal.
- Hemorragia digestiva o intracraneal en las últimas dos semanas.

- Antecedente en el último trimestre de cirugía intracraneal o intraespinal.
- Hipertensión arterial por encima de 185/110mmHg
- Recuento de plaquetas < 100.000 plts/ μ L y totalmente contraindicado cuando estos valores disminuyen a < 20.000 plts/ μ L por el alto riesgo de hemorragias espontáneas.
- Uso de anticoagulantes como heparina de bajo peso molecular y antagonista de la vitamina K (warfarina) y presentar un INR mayor a 1,3 ⁽²³⁾.

Pese a la reconocida evidencia sobre la utilidad del tratamiento fibrinolítico, el registro de su uso y los resultados obtenidos en la población local y nacional, el ECV sigue siendo una incógnita en Ecuador, pues se carece de trabajos que evidencien el tratamiento fibrinolítico en la población y los resultados obtenidos de su aplicación.

1.3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el nivel de evidencia actual con respecto al tratamiento fibrinolítico y su aplicación en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico?

1.4. JUSTIFICACIÓN

La mortalidad asociada al ACV depende de una serie de factores, entre los que destacan la gravedad del episodio, el tipo de ACV (isquémico o hemorrágico), la prontitud con la que se recibe el tratamiento y las posibles causas individuales. Tener información actualizada y sintetizada es de vital importancia para un tratamiento oportuno y eficaz, por ello la importancia de esta revisión sistemática que busca dar respuesta a las necesidades del personal de salud con respecto a información concisa y de gran calidad ⁽²⁴⁾.

El eje central de esta investigación busca indagar la información científica actual con respecto al tratamiento fibrinolítico en pacientes que hayan tenido un accidente cerebrovascular isquémico (ACVi). Esta enfermedad según la OMS contabilizó en 2015 alrededor de 6 millones de muertes. Los estudios de incidencia han demostrado que esta enfermedad ha disminuido un 40% en los países que poseen altos ingresos. Lamentablemente en los países en vías de desarrollo como el Ecuador este problema de salud ha ido en aumento.

Esta revisión se basa en la línea de investigación “Salud y bienestar por ciclos de vida” otorgada por la Universidad Católica de Cuenca, que está orientada a iniciar, manejar e implementar cambios de programas preventivos a través de la descripción de factores de riesgo que permitan un tamizaje precoz en grupos de pacientes con mayor incidencia de ACV y presentar la mejor opción de tratamiento fibrinolítico.

En correspondencia con los objetivos de desarrollo sostenible, la presente revisión se enfoca en la línea de salud y bienestar, especialmente en su apartado 3.5 que busca fortalecer la prevención y tratamiento de enfermedades no transmisibles para disminuir las tasas de mortalidad. A través de esta investigación que determinó el tratamiento fibrinolítico más eficiente para pacientes con ACV, se espera beneficiar al personal de salud el cual pueda desarrollar sus actividades fundamentadas en la medicina basada en evidencia y por supuesto otorgar al paciente un tratamiento guiado a su padecimiento, que evite complicaciones o una muerte prematura.

Además, el presente trabajo de investigación se encuentra enmarcado dentro de las prioridades de investigación en salud propuestas por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador para el período 2013 – 2017, en el Área 6: Cardíacas y circulatorias, Línea: Enfermedad cerebrovascular, Sub-línea: Conocimientos, actitudes y prácticas del personal de salud, Nuevas tecnologías, Complicaciones y secuelas ⁽²⁷⁾.

Por último, el presente estudio contribuirá a los pacientes de la provincia, región y país, en quienes la terapia trombolítica adecuada permitirá una recuperación temprana, reducción de tiempos de permanencia en las unidades de salud, entre otros; con los cuales se reducirán costos hospitalarios, complicaciones y se permitirá la reincorporación del paciente a su vida diaria en corto tiempo.

CAPITULO II

2.1. OBJETIVOS

2.1.1. General

- Valorar el nivel de evidencia científica mediante una revisión sistemática sobre la eficacia del tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico.

2.1.2. Específicos

1. Especificar las indicaciones sobre la aplicación del tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico en base a los protocolos de tratamiento aplicados a nivel internacional.
2. Identificar la eficiencia de los distintos fármacos usados en el tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico.
3. Enumerar los riesgos de la aplicación de un tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebro vascular isquémico.

CAPITULO III

3.1. METODOLOGÍA

3.1.1. Tipo de investigación

El presente trabajo se desarrolló en el contexto de una revisión sistemática, de tipo descriptivo.

3.1.2. Estrategia de búsqueda

Revisión sistemática de enfoque cualitativo y alcance descriptivo, con evidencia científica que ha sido expuesta a través de documentos pertenecientes a sociedades médicas, en las bases de datos pubmed, Scopus, redalyc y sciencedirect, mediante la aplicación de palabras clave específicas, tales como fibrinólisis; accidentes cerebrovasculares; agentes fibrinolíticos; infarto cerebral; tratamiento. Se incluyó artículos publicados en un periodo de 2018 a 2023 en inglés y español.

Las palabras clave fueron implementadas mediante el uso de operadores booleanos como AND, OR, NOT. Este enfoque integral garantizó la recopilación de información relevante y actualizada en el ámbito del tratamiento fibrinolítico para accidente cerebrovascular isquémico.

3.1.3. Criterios de selección

Para el desarrollo de esta revisión sistemática se aplicaron criterios de inclusión y exclusión como mecanismo de selección, con la finalidad de que los artículos elegidos contengan un enfoque investigativo similar a los objetivos de este trabajo.

Se tomó como parte de la evidencia científica: metaanálisis y revisiones sistemáticas, basadas en la escala de Oxford entre los rangos de 1a – 2b, relacionadas con el tratamiento fibrinolítico en pacientes con ACV que hayan sido publicados en un intervalo de 5 años (2018 – 2023), redactados en español e inglés, cuyo tratamiento fibrinolítico sea

posible de adquirir y aplicar en el Ecuador, y aquellos estudios que contenían un mínimo de 15 referencias bibliográficas.

Para la valoración de calidad de la información se aplicó la Escala de Calidad de Oxford que permitió estandarizar la evaluación de la información, jerarquizar la evidencia, así como la identificación de sesgos y limitaciones en los estudios a valorar. Esta propuesta se caracteriza por valorar la evidencia según el área temática o escenario clínico y el tipo de estudio que involucra al problema clínico en cuestión.

Nivel 1: Evidencia de Alta Calidad

- 1a: Metaanálisis de ensayos controlados aleatorios (ECAs) bien diseñados.
- 1b: Al menos un ECA bien diseñado.
- 1c: Terapias "todo o nada" (cuando todos los pacientes mueren sin el tratamiento y algunos sobreviven con el tratamiento).

Nivel 2: Evidencia de Calidad Moderada

- 2a: Revisión sistemática de estudios de cohortes de alta calidad.
- 2b: Estudio de cohortes (incluyendo estudios de seguimiento de ECAs).
- 2c: Resultados de la investigación basada en resultados (por ejemplo, estudios de base de datos).

Nivel 3: Evidencia de Calidad Limitada

- 3a: Revisión sistemática de estudios de casos y controles.
- 3b: Estudio de casos y controles.

Nivel 4: Evidencia de Baja Calidad.

- 4: Series de casos (y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad).

Nivel 5: Opinión de Expertos.

- 5: Opinión de expertos sin una evaluación crítica explícita, o basada en fisiología, investigación de laboratorio o principios teóricos.

Considerando los criterios de exclusión, no se admitieron artículos que no exponían el proceso metodológico a detalle, que en su discusión mostraron incongruencias o estaban inconclusos con respecto a sus investigaciones, además que presente conflictos de interés y donde la población estudiada fuera diferente en adultos mayores de 40 años.

3.1.4. Extracción, organización y análisis de información

Posterior a la recolección inicial de la información, se seleccionaron los artículos considerados relevantes, que contenían las características de inclusión y respetaban los criterios de exclusión para proceder al segundo análisis, el cual consistió en la lectura detallada de cada uno de los segmentos enfocados en la metodología, desarrollo, discusión, conclusión y referencias.

Para la organización de los documentos seleccionados, se utilizó el gestor bibliográfico Zotero, plataforma libre que permitió conglomerar archivos de información, esto con el fin de mantener las referencias bibliográficas ordenadas, permitir su rápida búsqueda y realizar apuntes u observaciones directamente sobre los documentos.

Para esta revisión sistemática se usó la mayoría de los estudios de bajo a moderado riesgo de sesgos de categorías 1a, 1b, 2a y 2b según los niveles de evidencia. Se realizó un diagrama de flujo en base al modelo PRISMA del año 2020 con el fin de ejemplificar el número de artículos encontrados, los seleccionados y los no seleccionados en base a los motores de búsqueda.

La evaluación de la información pudo ser realizada con el uso del análisis comparativo de los descubrimientos y las conclusiones de los distintos autores. Se prestó especial atención a los procedimientos de atención y el período de ventana. Además, se consideró detalladamente las variables bioestadísticas utilizadas para probar la efectividad del tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular (ACV). Dicho análisis se realizó a través de variables cuantitativas como valor de Odds ratio, intervalos de confianza y valor de p con respecto a la efectividad del tratamiento fibrinolítico.

La identificación de los estudios se basó en el uso de términos MeSH y lenguaje libre en español, consiguiendo 353 trabajos, 68 Scopus, 186 Pubmed, 18 de Sciencedirect, 81 de Redalyc. Luego de la identificación y valoración de las fichas bibliográficas se excluyeron 341 artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente se seleccionaron 15 artículos en español e inglés que fueron valorados y aprobados para la elaboración de esta revisión bibliográfica (Ilustración 2).

IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS A TRAVÉS DE BASES DE DATOS

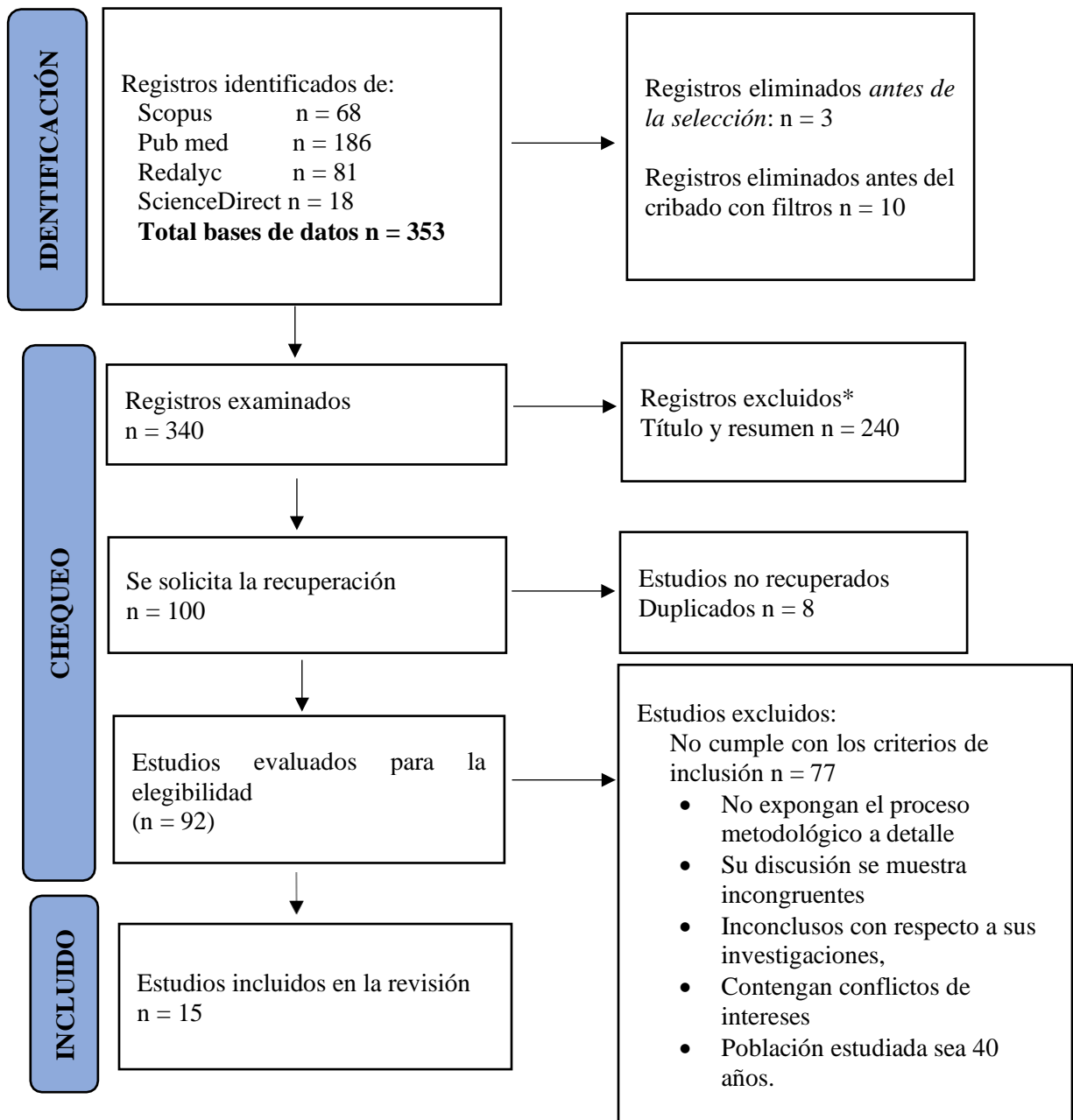


Ilustración 2 Diagrama de Flujo de la investigación sistemática, con base a la guía PRISMA 2020

3.1.5. Evaluación de la calidad

Evaluando la calidad del sesgo se pudo apreciar el bajo riesgo en los 15 artículos revisados, con excepción de los artículos publicados por Scherle Matamoros C, et al., (2019) y Cedeño Almeida LY, et al (2024), los cuales presentan un riesgo de sesgo severo debido a que carecen análisis estadístico que validen en su totalidad el trabajo realizado al nivel de la extrapolación. Es por ello por lo que estos artículos son los que mayor restricción presentan en los espacios de análisis de acuerdo con los objetivos del estudio (Ilustración 3)

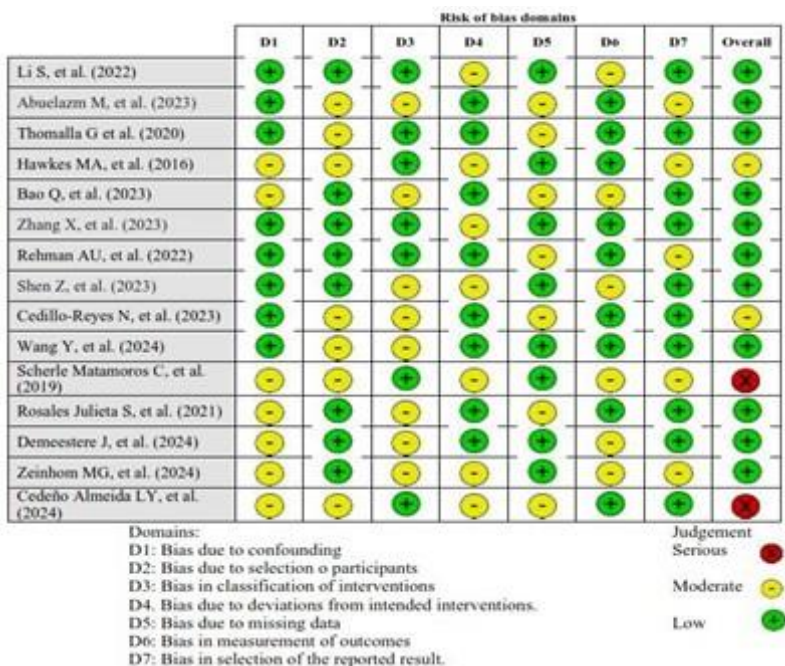


Ilustración 3 Resumen grafico del riesgo de sesgo por medio de la herramienta ROBINS-1

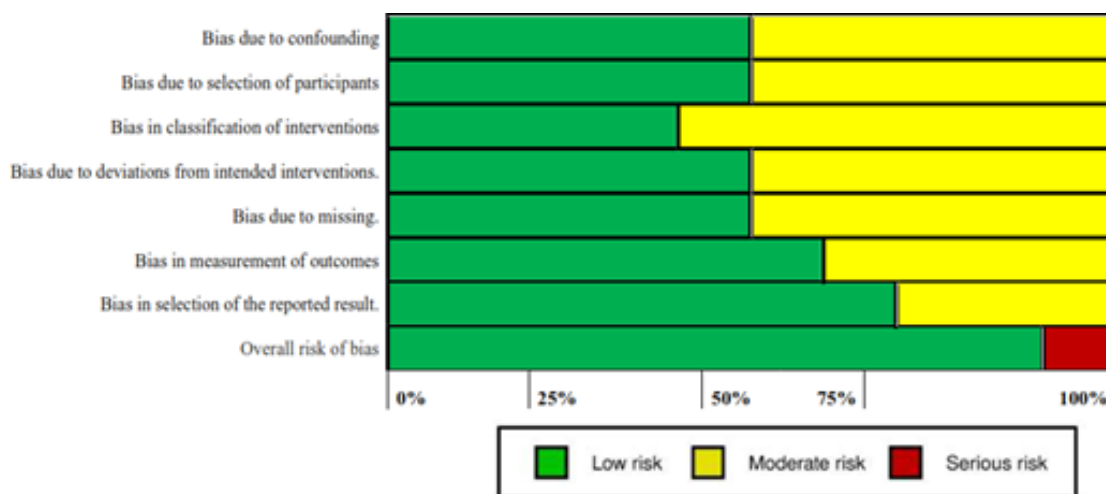


Ilustración 4 Resumen grafico general del riesgo de sesgo por medio de la herramienta ROBINS-1

CAPÍTULO IV

4.1. RESULTADOS

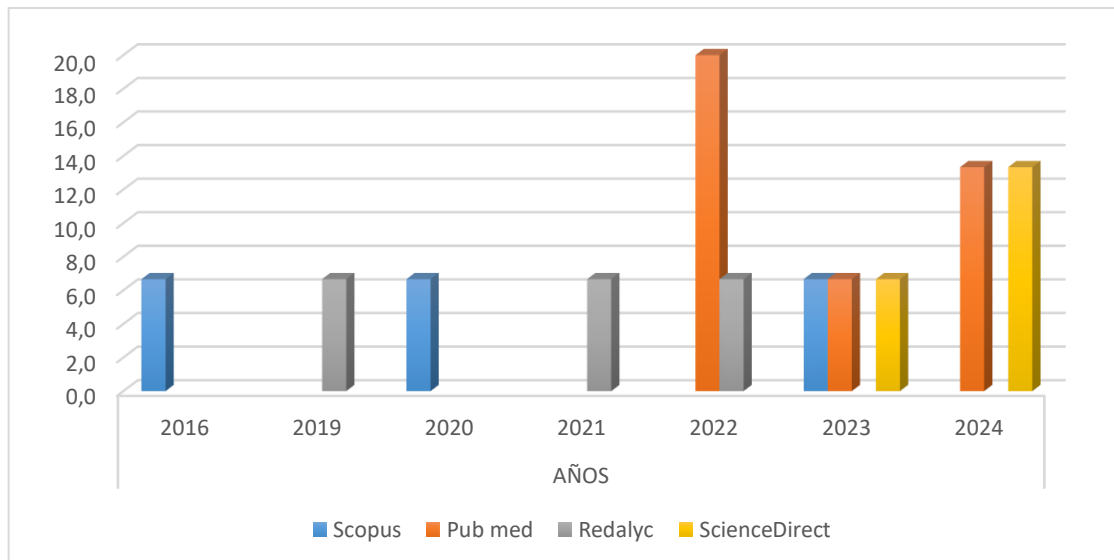
4.1.1. Estudios Bibliométricos

BASE DE DATOS	AÑOS															
	2016		2019		2020		2021		2022		2023		2024		TOTAL	
	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%	F	%
Scopus	1	6,7	0	0	1	6,7	0	0	0	0	1	6,7	0	0	3	20
Pubmed	0	0	0	0	0	0	0	0	3	20	1	6,7	2	13,3	6	40
Redalyc	0	0	1	6,7	0	0	1	6,7	1	6,7	0	0	0	0	3	20
Sciencedirect	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6,7	2	13,3	3	20
TOTAL	1	6,7	1	6,7	1	6,7	1	6,7	4	26,7	3	20	4	26,7	15	100

Fuente: Fichas de revisión

Autor: Andrés Esteban Pesantez Coronel

Figura 1 Estudios de Bases de Datos de la Revisión Sistemática, luego de filtro de selección por años

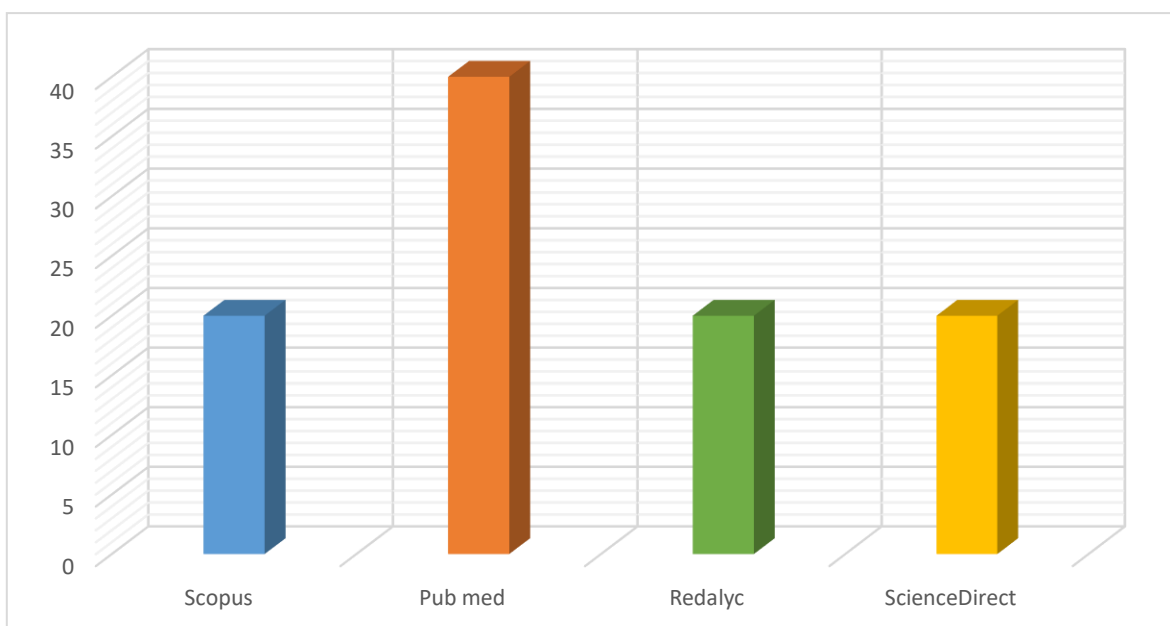


Fuente: Fichas de revisión

Autor: Andrés Esteban Pesantez Coronel

Los trabajos de investigación seleccionados fueron obtenidos de las bases científicas Pubmed, Scopus, Redalyc y Sciencedirect, la mayor parte se desarrollaron durante el año 2022, los siguientes en el 2024, culminando con estudios del 2022. Un estudio realizado en el 2016 es considerado para el presente estudio pues sus resultados son estadísticamente significativos al utilizar un tiempo ventana mayor con excelentes resultados.

Figura 2 Estudios de Bases de Datos de la Revisión Sistemática, luego de filtro de selección



Fuente: Fichas de revisión

Autor: Andrés Esteban Pesantez Coronel

Los trabajos de investigación seleccionados se obtuvieron de la revisión sistemática en las bases científicas: Scient Direct (n=3; 20%), Pubmed (n=6; 40%), Scopus (n=3; 20%) y Redalyc (n=3; 20%).

4.1.2. Recolección de datos

A continuación se presenta una compilación general de los estudios seleccionados luego de cumplir con el Flujo de la investigación sistemática, de acuerdo con la guía PRISMA 2020. Esta base sirvió para la elaboración de las tablas específicas de acuerdo a cada objetivo planteado.

Tabla 2
Recolección de datos sobre terapia fibrinolítica

N.º	TEMA	BASE DE DATOS	AÑO DE PUBLICACIÓN	AUTORES	ESTUDIO	FÁRMACO	ENLACE
1	Seguridad y eficacia de tenecteplasa versus alteplasa en pacientes con ictus isquémico agudo (TRACE): un estudio de fase II controlada multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, ciego (PROBE)	Pubmed	2022	Li S, Pan Y, Wang Z, et al. (28)	Ensayo clínico: multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, abierto, ciego y de fase II	tenecteplasa TNK alteplasa rt-PA	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34429364/
2	The efficacy and safety of tenecteplasa versus alteplase for acute ischemic stroke: an updated systematic review, pairwise, and network meta-analysis of randomized controlled trials.	Pubmed	2023	Abuelazm M, et al. (30)	Metaanálisis ECA	tenecteplasa TNK alteplasa rt-PA	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36449231/
3	Alteplasa intravenosa para accidente cerebrovascular con tiempo desconocido de inicio guiado por imágenes avanzadas: revisión sistemática y metaanálisis de datos individuales del paciente	Pubmed	2020	Thomalla G, et al. (29)	Metaanálisis ECA: WAKE-UP, EXTEND, THAWS y ECASS-4.	PLACEBO alteplasa rt-PA	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33176180/

4	Fibrinólisis intravenosa del ACV isquémico en un hospital municipal de mediana complejidad en la ciudad de General Villegas, provincia de Buenos Aires	Sciencedirect	2016	Hawkes MA, et al. (36)	Estudio retrospectivos	alteplasa rt-PA	http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-
5	Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with pre-stroke disability: A systematic review and meta-analysis.	Pubmed	2023	Bao Q, et al. (37)	Metaanálisis	alteplasa rt-PA	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rb3.3431
6	Tenecteplasa versus alteplasa para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo: un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados	Pubmed	2023	Zhang X, et al. (32)	Metaanálisis ECA	tenecteplasa TNK alteplasa rt-PA	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10781500/
7	Eficacia y seguridad comparativas de la tenecteplasa y la alteplasa en el accidente cerebrovascular isquémico agudo: un metaanálisis en pares y en red de ensayos controlados aleatorizados	Pubmed	2022	Rehman AU, et al. (33)	Metaanálisis ECA	tenecteplasa TNK alteplasa rt-PA	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36630803/
8	Tenecteplasa frente a alteplasa para el tratamiento trombolítico intravenoso del accidente cerebrovascular isquémico agudo: una revisión sistemática y un metaanálisis	Pubmed	2023	Shen Z, et al. (34)	Metaanálisis	tenecteplasa TNK alteplasa rt-PA	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37552459/
9	Eficacia de tenecteplasa comparada con alteplasa para tratamiento de ictus isquémico agudo. Una revisión narrativa	Redalyc	2023	Cedillo-Reyes N, et al. (42)	Metaanálisis ECA	alteplasa rt-PA tenecteplasa TNK	https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272023000300363&lng=en&nrm=iso&tlng=es

10	Resultados de eficacia y seguridad de Tenecteplasa versus Alteplasa para la trombólisis del accidente cerebrovascular isquémico agudo: un metaanálisis de 9 ensayos controlados aleatorizados	Sciencedirect	2024	Wang Y, et al. (35)	Metaanálisis ECA	tenecteplasa TNK alteplasa rt-PA	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022510X24000479
11	Fibrinólisis Farmacológica en el Ictus Isquémico Agudo. Experiencia En Un Hospital Terciario del Ecuador	Redalyc	2019	Scherle Matamoros C, et al. (38)	Prospectivo, longitudinal ECA	alteplasa rt-PA	http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_artt
12	Uso y resultados de la fibrinólisis intravenosa en una unidad cerebrovascular / Use and results of intravenous fibrinolysis in a stroke unit	Pubmed	2021	Rosales Julieta S, et al. (39)	Retrospectivo observacional ECA	alteplasa rt-PA	http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-
13	Resultados de la trombólisis intravenosa puente frente a la terapia endovascular sola en el ictus isquémico agudo de ventana tardía	Pubmed	2024	Demeestere J, et al. (40)	Retrospectivo Multicéntrico	alteplasa rt-PA	https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.124.04
14	Predictores de los resultados desfavorables en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con alteplasa, un ensayo aleatorizado multicentro	Sciencedirect	2024	Zeinhom MG, et al. (41)	ECA	alteplasa rt-PA	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38472241/
15	Beneficios de la trombólisis con rTPA en pacientes con evento cerebrovascular isquémico, según grupos de edad.	Sciencedirect	2024	Cedeño Almeida LY, et al. (42)	Metaanálisis	alteplasa rt-PA	https://doi.org/10.1038/s41598-024-56067-5

Fuente: Fichas de revisión

Autor: Andrés Esteban Pesantez Coronel

4.1.3. Indicaciones sobre la aplicación del tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico

Durante la selección se pudo observar que los 15 estudios analizados para la presente revisión sistemática comparten similitud en el esquema terapéutico establecidos para el tratamiento del ACV isquémico a nivel internacional, en donde la cantidad terapéutica de alteplasa fue de 0,9 mg/kg y de tenecteplasa 0,1; 0,25; 0,32 mg/kg que se administre durante el tiempo de ventana terapéutica de forma similar se considera en todos los estudios explorados, siendo este menor a 4,5 horas. Existe un solo estudio que fue realizado por Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, et al. ⁽²⁶⁾. en el que realizan una comparación entre alteplasa y placebo.

Tabla 3
Indicaciones de terapia fibrinolítica en pacientes con diagnóstico de Accidente Cerebro Vascular

N.º	Tema	Base de datos	Año de publicación	Autores	Población	Fármaco	Dosis
1	Seguridad y eficacia de tenecteplasa versus alteplasa en pacientes con ictus isquémico agudo (TRACE): un estudio de fase II controlada multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, ciego (PROBE)	Pubmed	2022	Li S, Pan Y, Wang Z, et al. (25)	240	tenecteplasa TNK	0,1mg/kg
							0,25 mg/kg
							0,32 mg/kg
						alteplasa rt-PA	0,9 mg/kg
2	The efficacy and safety of tenecteplasa versus alteplase for acute ischemic stroke: an updated systematic review, pairwise, and network meta-analysis of randomized controlled trials.	Pubmed	2023	Abuelazm, M., Seri, A.R., Awad, A.K. et al. (27)	3.707	tenecteplasa TNK	0,32 mg/kg
						alteplasa rt-PA	0,9 mg/kg
3	Alteplasa intravenosa para accidente cerebrovascular con tiempo desconocido de inicio guiado por imágenes avanzadas: revisión sistemática y metaanálisis de datos individuales del paciente	Pubmed	2020	Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, et al. (26)	843	PLACEBO	DAP
						alteplasa rt-PA	0,9 mg/kg

4	Fibrinólisis intravenosa del ACV isquémico en un hospital municipal de mediana complejidad en la ciudad de General Villegas, provincia de Buenos Aires	Sciencedirect	2016	Hawkes MA, et al. (33)	125	alteplasa rt-PA	0,9 mg/kg
5	Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with pre-stroke disability: A systematic review and meta-analysis.	Pubmed	2023	Bao Q, Wu X, Li Y, Chen S, Zhang Q, Yang M, et al. (34)	245.773	alteplasa rt-PA	0,9 mg/kg
6	Tenecteplasa versus alteplasa para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo: un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados	Pubmed	2023	Zhang X, Wan TF, Chen J, Liu L. (29)	5097	tenecteplasa TNK	0,1 mg/kg
							0,25 mg/kg
						alteplasa rt-PA	0,32 mg/kg
						alteplasa rt-PA	0,9 mg/kg
7	Eficacia y seguridad comparativas de la tenecteplasa y la alteplasa en el accidente cerebrovascular isquémico agudo: un metaanálisis en pares y en red de ensayos controlados aleatorizados	Pubmed	2022	Rehman AU, Mohsin A, Cheema HA, Zahid A, Ebaad Ur Rehman M, Ameer MZ, et al. (30)	4140	tenecteplasa TNK	0,25 mg/kg
						alteplasa rt-PA	0,9 mg/kg
8	Tenecteplasa frente a alteplasa para el tratamiento trombolítico intravenoso del accidente cerebrovascular isquémico agudo: una revisión sistemática y un metaanálisis	Pubmed	2023	Shen Z, Bao N, Tang M, Yang Y, Li J, Liu W, Jiang G. (31)	7508	tenecteplasa TNK	0,25 mg/kg
						alteplasa rt-PA	0,9 mg/kg
9	Eficacia de tenecteplasa comparada con alteplasa para tratamiento de ictus isquémico agudo. Una revisión narrativa	Redalyc	2023	Cedillo-Reyes N, et al. (39)	1412	alteplasa rt-PA	0,9 mg/kg
						tenecteplasa TNK	0,25 mg/kg
10	Resultados de eficacia y seguridad de Tenecteplasa versus Alteplasa para la trombólisis del accidente cerebrovascular isquémico agudo: un metaanálisis de 9 ensayos controlados aleatorizados	Sciencedirect	2024	Wang Y, Cai X, Fang Q, Zhu J. (32)	2994	tenecteplasa TNK	0,25 mg/kg
						alteplasa rt-PA	0,9 mg/kg
11	Fibrinólisis Farmacológica en el Ictus Isquémico Agudo. Experiencia En Un Hospital Terciario del Ecuador	Redalyc	2019	Scherle Matamoros C, Rivero Rodríguez D, et al. (35)	108	alteplasa rt-PA	0,9 mg/kg
12	Uso y resultados de la fibrinólisis intravenosa en una unidad cerebrovascular.	Pubmed	2021	Rosales Julieta S., Rodriguez Lucci Federico, Ameriso Sebastián F. (36)	182	alteplasa rt-PA	0,9 mg/kg
13	Resultados de la trombólisis intravenosa puente frente a la terapia endovascular sola en el ictus isquémico agudo de ventana tardía	Pubmed	2024	Demeestere J, et al. (37)	2749	alteplasa rt-PA	0,9 mg/kg
14	Predictores de los resultados desfavorables en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con alteplasa, un ensayo aleatorizado multicentro	Sciencedirect	2024	Zeinhom MG, et al. (38)	592	alteplasa rt-PA	0,9 mg/kg
15	Beneficios de la trombólisis con rtPA en pacientes con evento cerebro vascular isquémico, según grupos de edad.	Sciencedirect	2024	Cedeño Almeida LY, Neira García E, Olvera Arias A. (9)	29	alteplasa rt-PA	0,9 mg/kg

Fuente: Fichas de revisión

Autor: Andrés Esteban Pesantez Coronel

4.1.4. Eficacia de los distintos fármacos usados en el tratamiento fibrinolítico en pacientes con ECV isquémico

En la tabla 4 de la revisión sistemática se copilaron 8 estudios que comparan la eficacia entre los distintos fármacos usados, 7 de estos estudios comparan entre la tenecteplasa y la alteplasa, mientras que un estudio realiza la comparación de alteplasa con un placebo. Los resultados indican cifras de recanalización que van desde el 28% hasta 54% para la tenecteplasa. Para la alteplasa los resultados varían desde 24% hasta 47%. Se observa que en el estudio que compara la alteplasa con el placebo, se presenta una cifra de recanalización del 39% en favor del placebo.

Asimismo, se enuncia la mejoría neurológica temprana presentada por los pacientes, la cual posee resultados que van desde 23% hasta 56% para la tenecteplasa. Comparándola con la alteplasa tenemos cifras que se encuentran entre 26% hasta 56%. En estudio del placebo nos da un valor de 29% (25,26,27,29,30,31,32,39).

Tabla 4
Eficacia de los distintos fármacos usados en el tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico.

N.º	Tema	Autores	Fármaco	Recanalización		Mejoría neurológica temprana	
1	Seguridad y eficacia de tenecteplasa versus alteplasa en pacientes con ictus isquémico agudo (TRACE): un estudio de fase II controlada multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, ciego (PROBE)	Li S, Pan Y, Wang Z, et al. (25)	tenecteplasa TNK	30%	[OR] 1-16 [IC 95% 1,14-2,13]; p=0,014)	23%	RR:1,16 IC 95% 1,01 - 1,41 P=0,21
			alteplasa rt-PA	24%		26%	
2	The efficacy and safety of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: an updated systematic review, pairwise, and network meta-analysis of randomized controlled trials.	Abuelazm, M., Seri, A.R., Awad, A.K. et al. (27)	tenecteplasa TNK	28%	RR:1,27; IC 95% 1,02 -1,57 p=0,03	27%	RR:1,07IC 95% 0,94 -1,21 P=0,33
			alteplasa rt-PA	32%		33%	
3	Alteplasa intravenosa para accidente cerebrovascular con tiempo desconocido de inicio guiado por imágenes avanzadas: revisión sistemática y metaanálisis de datos individuales del paciente	Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, et al. (26)	PLACEBO	39%	[OR] 1-49 [IC 95% 1,10-2,03]; p=0,011)	29%	OR: 1,49IC 95% 1,05 -1,88 P=0,19
			Alteplasa rt-PA 429	47%		36%	
4	Tenecteplasa versus alteplasa para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo: un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados	Zhang X, Wan TF, Chen J, Liu L. (29)	tenecteplasa TNK	54%	[OR] 1-36 [IC 95% 1,34-2,43]; p=0,064)	56%	OR: 1,09; IC 95% 0,95 -3,88 P=0,59
			alteplasa rt-PA	42%		53%	

5	Eficacia y seguridad comparativas de la tenecteplasa y la alteplasa en el accidente cerebrovascular isquémico agudo: un metaanálisis en pares y en red de ensayos controlados aleatorizados	Rehman AU, Mohsin A, Cheema HA, Zahid A, et al. (30)	tenecteplasa TNK	38%	RR: 1,14; IC 95% 1,04 -1,26 P=0,03	23%	RR = 1,04 IC 95% = 0,92-1,17 p = 0,53
			alteplasa rt-PA	34%		32%	
6	Tenecteplasa frente a alteplasa para el tratamiento trombolítico intravenoso del accidente cerebrovascular isquémico agudo: una revisión sistemática y un metaanálisis	Shen Z, Bao N, Tang M, Yang Y, Li J, Liu W, Jiang G. (31)	tenecteplasa TNK	48%	RR 0,24; IC del 95%: 0,07-0,40; P = 0,01	33%	RR 0,10; IC del 95%: 0,00-0,19; P = 0,04
			alteplasa rt-PA	43%		38%	
7	Eficacia de tenecteplasa comparada con alteplasa para tratamiento de ictus isquémico agudo. Una revisión narrativa	Cedillo-Reyes N, et al. (39)	tenecteplasa TNK	32%	OR 2,01; IC del 95%, 1,04-3,87; p=0,04	36%	RR 1,56; IC del 95%, 1-00-2,43; p=0,05
			alteplasa rt-PA	36%		33%	
8	Resultados de eficacia y seguridad de Tenecteplasa versus Alteplasa para la trombólisis del accidente cerebrovascular isquémico agudo: un metaanálisis de 9 ensayos controlados aleatorizados	Wang Y, Cai X, Fang Q, Zhu J. (32)	tenecteplasa TNK	43%	OR: 2,07, IC 95%: [1,19,3,59] p=0,12	53%	OR: 1,38; IC del 95 %: [0,89; 2,15]; p=0,03
			alteplasa rt-PA	46%		47%	

Fuente: Fichas de revisión

Autor: Andrés Esteban Pesantez Coronel

4.1.5. Riesgos de la aplicación de tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebro vascular isquémico.

La administración de alteplasa y tenecteplasa intravenosa en pacientes con accidente cerebro vascular tienen la particularidad de generar algunos riesgos durante su administración, dentro de los principales se citan la hemorragia intracerebral, eventos adversos graves, otras complicaciones y la muerte.

En la tabla 5 se recopilaron 8 estudios para analizar el riesgo del tratamiento fibrinolítico, en el cual encontramos arritmias presentándose en un rango que va desde 3% hasta 5%, hipotensión arterial desde 12% hasta 20%, hipersensibilidad grave con valores desde 2% hasta 12,3%, muerte desde 3% al 10% y hemorragia con valores desde 2% hasta 5% para la tenecteplasa. En cuanto a la alteplasa encontramos para arritmias valores de 1,7% hasta 6,7%, hipotensión arterial desde 1% al 13%, hipersensibilidad grave desde 1% a 18%, en cuanto a muerte nos encontramos con valores desde 1,2% hasta 10,2% y por último valores de 1,7% a 3,7% para hemorragia ^(25,29,30,31,34,36,37,38).

Tabla 5
Riesgos de la aplicación de un tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebro vascular isquémico.

N.º	Tema	Autores	Fármaco	Evento adverso severo			Muerte %	Hemorragia (90días) %	Valor
				Arritmias	Hipotensión arterial	Hipersensibilidad grave			
1	Seguridad y eficacia de tenecteplasa versus alteplasa en pacientes con ictus isquémico agudo (TRACE): un estudio de fase II controlada multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, ciego (PROBE)	Li S, et al. (25)	Tenecteplasa TNK	5%	20%	12,3%	10%	5%	OR 3,7, IC 95%, 1,32-10,35, $p = 0,001$
			Alteplasa rt-PA	1,7%	11%	11%	10,2%	1,7%	OR, 1,07 (IC del 95 %, 0,56-2,04) $p=0,839$
2	Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with pre-stroke disability: A systematic review and meta-analysis.	Bao Q, Wu X, Li Y, Chen S, Zhang Q, Yang M, et al. (34)	Alteplasa rt-PA	2%	13%	7%	6%	2,3%	OR, 1,13 (IC del 95 %, 0,98-1,30); $P = 0,091$

3	Tenecteplasa versus alteplasa para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo: un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados	Zhang X, Wan TF, Chen J, Liu L. (29)	Tenecteplasa TNK	3%	15%	2%	3%	2,6%	OR, 0,65 (IC del 95 %, 0,31-1,36); P = 0,250
			Alteplasa rt-PA	2%	7%	-	2,6%	3%	48,07% OR 0.837, IC 95% 0.799-0.876, p = .000,
4	Eficacia y seguridad comparativas de la tenecteplasa y la alteplasa en el accidente cerebrovascular isquémico agudo: un metaanálisis en pares y en red de ensayos controlados aleatorizados	Rehman AU, Mohsin A, Cheema HA, et al. (30)	Tenecteplasa TNK	3%	10%	2,3%	7%	2%	
			Alteplasa rt-PA	3,6%	1%	1,3%	4%	3,6%	OR 2.06; IC del 95%, 1.15-3.69
5	Tenecteplasa frente a alteplasa para el tratamiento trombolítico intravenoso del accidente cerebrovascular isquémico agudo: una revisión sistemática y un metaanálisis	Shen Z, Bao N, Tang M, Yang Y, Li J, Liu W, Jiang G. (31)	Tenecteplasa TNK	3%	12%	4,3%	3%	2,6%	1,03 [IC del 95 %, 0,89-1,19]; P = 0,72)
			Alteplasa rt-PA	3,8%	2%	7%	8,2%	3,7%	OR 1,39; IC del 95 % 1,12-1,71; P = 0,003
6	Uso y resultados de la fibrinólisis intravenosa en una unidad cerebrovascular	Rosales Julieta S, et al. (36)	Alteplasa rt-PA	2,4%	10%	1%	6%	2%	OR 3,7, IC 95%, 1,32-10,35, p = 0,001
7	Resultados de la trombólisis intravenosa puente frente a la terapia endovascular sola en el ictus isquémico agudo de ventana tardía	Demeestere J, Qureshi M, et al. (37)	Alteplasa rt-PA	4,7%	3%	18%	1,2%	3,7%	OR, 1,07 (IC del 95 %, 0,56-2,04) p=0,839
8	Predictores de los resultados desfavorables en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo tratados con alteplasa, un ensayo aleatorizado multicentro	Zeinhom MG, Khalil MFE, et al. (38)	Alteplasa rt-PA	6,7%	3%	7%	2,6%	2,7%	OR, 1,13 (IC del 95 %, 0,98-1,30); P = 0,091

Fuente: Fichas de revisión

Autor: Andrés Esteban Pesantez Coronel

CAPÍTULO V

5.1. DISCUSIÓN

5.1.1. Indicaciones sobre la aplicación del tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico

El uso de alteplasa fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en 1996, para el tratamiento del accidente cerebro vascular isquémico agudo luego del estudio realizado por “National Institute of Neurological Disorders and Stroke” (NINDS), el cual demostró que rtPA administrado dentro del tiempo ventana de 3 horas, daba como resultado la recuperación casi total de los pacientes hasta los tres meses ^(1,2,3,4,16,18).

En los ensayos “European Cooperative Acute Stroke Study” (ECASS I, II, y III) se probó el incremento del tiempo ventana, demostrando que los pacientes con evento cerebro vascular isquémico tratados de forma oportuna con rt-PA dentro de las cuatro horas tuvieron como resultado una mayor probabilidad de recuperación funcional favorable, medida con la escala mRS 01 a los 90 días de seguimiento ^(1,2,3,4,25,26).

Por último, en el estudio “Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits” (EXTEND) demostraron que el tratamiento con alteplasa con un tiempo ventana entre 4.5 y 9 horas, con tejido cerebral salvable de acuerdo con estudios automatizados de perfusión, dio como resultado mayor probabilidad de independencia funcional de acuerdo a la escala mRS 01 a los 90 días de seguimiento. Empero, el grupo tratado con rt-PA mostró un aumento no significativo de hemorragia cerebral sintomática ^(1,2,3,4,25,26).

En el 2014, un metaanálisis evaluó a 6.756 pacientes con ECV isquémico, se seleccionó de forma aleatoria para la administración de rtPA vs placebo en los ensayos NINDS, ATLANTIS, ECASS (I, II y III), EPITHET e IST-3. El endpoint fue la escala mRS de 0-1 a los 90 días de seguimiento. Como resultado demostraron que la administración de alteplasa (33%) dentro de las 3 primeras horas tienen un buen pronóstico frente al grupo control (23%) (Odds ratio [OR] 1.75, IC 95% 1.35-2.27).

Al incrementar el tiempo ventana entre 3 y 4.5 horas el resultado fue 35% en el grupo rtPA vs 30% en el grupo control (OR 1.26, IC 95% 1.05-1.51). La edad o la gravedad del ECV no demostró diferencias significativas. No obstante, el tratamiento con rtPA incrementa el riesgo de hemorragia intracraneal 6.8% respecto a 1.3% en el grupo control con un OR 5.55, IC 95% 4.01- 7.70 ^(1,2,3,4,25,26).

Un sub-estudio que partió del metaanálisis del 2014 evidencio que para tener una escala mRS de 0-1 a los 90 días, el número de pacientes que es necesario para tratar con rtPA es de 10 en las primeras 3 horas y de 19 si se administra el tratamiento entre las 3 y 4.5 horas. Para analizar los efectos adversos, el número de pacientes necesarios es de 19 para transformación hemorrágica sintomática y de 71 para mortalidad a los 90 días de seguimiento. ⁽²⁶⁾.

Durante la selección se pudo observar que los 15 estudios analizados para la presente revisión sistemática comparten similitud en el esquema terapéutico establecidos para el tratamiento del ACV isquémico basado en los Ensayos Clínico-Aleatorizados citados anteriormente; que describen el uso de alteplasa rt-PA y tenecteplasa (TNK) durante el tiempo ventana terapéutica menor a 4,5 horas en dosis establecidas como son: TNK 0,1, 0,25, 0,4 o 0,5 mg/kg y rt-PA 0,9 mg/kg.

La atención de los pacientes con evento cerebro vascular isquémico requiere de una adecuada valoración que permita determinar la zona de penumbra isquémica, a posterior identificar el esquema terapéutico que permita recanalizar el sistema vascular, incrementar la perfusión cerebral de forma inmediata, dentro del tiempo correcto, con lo cual se impedirá el daño neuronal irreversible. Tratar un ECV isquémico implica la aplicación de medidas de soporte vital, para luego tratar adecuadamente las complicaciones, es lo que denotado el impacto en la historia natural del ACV isquémico. De forma similar han experimentado un cambio trascendental las unidades de atención, que buscan día a día mejorar la atención del paciente con patología cerebral isquémica, para lo cual desarrollan protocolos o guías de atención.

Los pacientes con ECV isquémico deben recibir atención adecuada en la fase aguda, pues la falta de atención puede repercutir de forma directa en la sobrevida, el estado funcional, y el riesgo de complicaciones en el paciente, situación que afecta no solo al paciente sino a su familia y a la sociedad, por ende es una etapa donde se debe de actuar para mejorar la calidad de vida.

El presente trabajo, es una revisión sistemática del tratamiento fibrinolítico del ACV isquémico agudo, mismo que cuenta con trabajos científicos internacionales que han demostrado el beneficio de la terapia en la reducción de la morbilidad y mortalidad por ECV isquémico, con mejora en el pronóstico e incremento de la independencia funcional; sin embargo, no presenta diferencias en la recurrencia de isquemia y hemorragia intracerebral.

Li S, et al. ⁽²⁷⁾, en su estudio sobre Seguridad y eficacia de tenecteplasa vs alteplasa en pacientes con ictus isquémico agudo (TRACE): un estudio de fase II controlada multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, ciego (PROBE) determinaron que el uso de TNK vs rt-PA presenta mejores resultados en la atención de pacientes con ACV isquémico en donde la recanalización se obtuvo en el 28% de la muestra ante la dosis de 0,32mg/kg (OR 1-16 [IC 95% 1,14-2,13]; p=0,014) y con excelente recuperación neurológica (RR: 1,14; IC 95% 1,06 -1,12; P=0,03). Empero, en su trabajo muestra que el uso de tenecteplasa (TNK) en dosis bajas (0,1mg/kg) predispone a eventos adversos entre los que desataca la discapacidad en un 12%.

En el 2016 Hawkes MA, et al. ⁽³⁵⁾, describen la importancia del tratamiento fibrinolítico con rtPA para reducir el riesgo de discapacidad secundaria al accidente cerebrovascular isquémico (ACVi). En su trabajo describen como el tratamiento fibrinolítico, se administra en un 1%, del cual el mayor porcentaje lo hacen en el sector privado. La mayor parte de estudios describen como las unidades de atención de pacientes con ECV isquémico requieren de una organización adecuada, de recursos económicos y materiales para garantizar la administración del tratamiento. En Argentina, el tratamiento fibrinolítico está subutilizado, principalmente en el sector público.

El tratamiento con alteplasa ha demostrado como beneficio para el paciente y los servicios de salud el alta hospitalaria. Empero a la fecha se requiere de un mayor número de estudios que validen esta probabilidad. Scherle Matamoros C, et al. ⁽³⁷⁾, en su estudio relatan en su estudio prospectivo como la trombólisis favorece positivamente en el cambio del puntaje de la escala del NIHSS.

A pesar de que los protocolos internacionales expresan que durante la evaluación de los pacientes con Accidente Cerebrovascular isquémico la ventana terapéutica debe ser considerada y esta no debe superar las 4,5 horas para la administración de tratamiento fibrinolítico, en la

práctica diaria se desconoce por lo general el tiempo de inicio del trastorno, Thomalla G, Boutitie F, et al. ⁽²⁸⁾, en el 2020, demostraron que la alteplasa intravenosa resultó en un mejor resultado funcional a los 90 días en comparación con el placebo o la atención estándar. Con resultados de porcentajes de recanalización altos en TNK (OR 1-49 [IC 95% 1,10-2,03]; $p=0,011$), así como excelente recuperación neurológica en comparación con el placebo OR:1,50; IC 95% 1,06 -2,12; $P=0,022$. Por lo tanto, se observó un beneficio neto para todos los resultados funcionales a pesar del mayor riesgo de hemorragia intracraneal sintomática.

Tenecteplasa comparte con Alteplasa criterios para su administración, encontrándose TNK en la actualidad en ECA III, permitiendo su utilización en algunos hospitales del mundo, mostrando resultados similares al alteplasa, así lo describen Rosales-Julieta S, et al. ⁽³⁸⁾, en su estudio donde demostraron como con el uso de tenecteplasa se redujo el tiempo de hospitalización de 9 días (rtPA) a 5 días (TNK) lo cual fue estadísticamente significativo ($p < 0.00001$), además, los dos fármacos acortan el tiempo puerta-aguja de 75 minutos en el grupo alteplasa vs. 53 minutos en el grupo tenecteplasa, lo que fue significativo ($p < 0.00001$) y mayor proporción de pacientes tratados dentro de los 60 minutos del ingreso hospitalario 36% en alteplasa vs 76% en tenecteplasa ($p < 0.00001$).

5.1.2. Eficacia de los distintos fármacos usados en el tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico.

Las persona que han presentado un evento cerebrovascular isquémico con tiempo desconocido al inicio han sido previamente excluidos de trombólisis. Sin embargo, es importante citar que la alteplasa intravenosa es segura y eficaz en estos pacientes cuando se ha identificado tejido salvable con imágenes biomarcadores. Existe, además, mejor resultado funcional a los 90 días que el placebo o la atención estándar. Rosales Julieta S, et al. ⁽³⁸⁾, describen que se observó un beneficio neto para todos los resultados funcionales a pesar del

mayor riesgo de hemorragia intracraneal sintomática. Además mencionan que el tiempo puerta-aguja presenta reducción independientemente del cambio en cuanto al tiempo de ventana terapéutica, lo que produce un incremento en la demora del tiempo prehospitalario.

La eficacia y seguridad comparativas de tenecteplasa y alteplasa en accidente cerebrovascular isquémico se encuentra en estudio, en donde se puede ir observando como

el TNK llevó significativamente a una recanalización completa (RR: 1,27 con IC 95% [1,02, 1,57], P = 0,03); sin embargo, no encontraron ninguna diferencia con respecto a la mejoría neurológica temprana (RR: 1,07 con IC 95% [0,94, 1.21], P = 0.33) y excelente recuperación neurológica (RR: 1,03 con IC 95% [0,96, 1.10], P = 0,42) ⁽²⁷⁾.

De igual forma, Bivard A, et al. ⁽³⁰⁾., describen en su investigación como al llegar al hospital, el volumen de lesión de perfusión es significativamente menor con tenecteplasa (mediana de 12 mL [IQR 3-28]) que con alteplasa (35 mL [18-76]); tasa de incidencia ajustada de la relación 0,55; IC 95% 0-3,7-0-81; p=0- 0030). A los 90 días, se notificó un mRS de 5 ó 6 en ocho pacientes (15%) asignados a tenecteplasa y diez (20%) pacientes asignados a alteplasa (OR] 0-70, IC 95% 0-23-2-16; p=0-54) demostrando nuevamente su eficiencia.

5.1.3. Riesgos de la aplicación de un tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebro vascular isquémico.

La tenecteplasa (TNK), un agente fibrinolítico más nuevo con mayor especificidad de la fibrina y vida media más larga que la alteplasa. Así mismo, la TNK y rt-PA se relacionan con la existencia de eventos adversos como hospitalización prolongada, discapacidad, disfunción, así como hemorragia intracerebral y muerte.

Li S, et al. ⁽²⁷⁾, en su estudio Seguridad y eficacia de tenecteplasa versus alteplasa en pacientes con ictus isquémico agudo (TRACE): un estudio de fase II controlada multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, ciego (PROBE) presento como la ocurrencia de eventos adversos es mayor en el uso de dosis bajas de TNK, con presencia de discapacidad (12,3%) eventos adversos graves (5%) disfunción (18,3). En cuanto a la morbilidad, el riesgo de

ocurrencia fue similar entre TNK y rt-PA en dosis de 0,1 mg/kg y 0,9mg/kg respectivamente.

Bao Q, et al. ⁽³⁶⁾, muestran como existe modificaciones en las escalas mRS y NIHSS en niveles adecuados con valores 1 a 2 en cada escala ante el uso oportuno de TNK y rt-PA en las dosis de 0,32 mg/kg y 0,9 mg/kg, lo cual fue estadísticamente significativo (OR 3.7, IC 95%, 1,32-10,35, $p = 0,001$, y OR 0.837, IC 95% 0.799-0.876, $p = .000,1$). La escalas citadas permiten determinar en el caso del mRS el grado de discapacidad o dependencia de la vida diaria y el NIHSS la severidad del ACV isquémico.

CAPITULO VI

6.1. CONCLUSIONES

El uso de TNK (Tenecteplasa) vs rtPA(Alteplasa) en el manejo del Accidente Cerebrovascular isquémico presenta diferencias significativas en cuanto al tiempo de administración en donde el uso de TNK 0,32 mg/kg se realiza en aplicación única en bolo siendo tan segura y eficaz como la aplicación en bolo y durante una hora de 0,9 mg/kg de alteplasa.

El uso de TNK no comporta mayores tasas de sangrado intracerebral en comparación con el alteplasa, sin embargo, la muerte atribuible al procedimiento está presente en los 15 estudios como un factor de riesgo que se debe prevenir. Por lo tanto, el uso de tenecteplasa puede darse cuando no se dispone de alteplasa, sin el riesgo de exponer al paciente a una hemorragia intracraneal o de fallecer.

El tiempo puerta aguja se reduce de 75 minutos a 53 minutos, así como el tiempo ventana se prolonga hasta 4,5 horas, dando mayor posibilidad de sobrevida sin complicaciones a aquellos pacientes en los que ha existido demora en la valoración inicial.

El pronóstico del Accidente Cerebrovascular isquémico depende de la severidad del mismo, lo que se ha convertido en un factor predictor de gran importancia para determinar el pronóstico funcional, el riesgo de discapacidad y la respuesta al tratamiento fibrinolítico que permita la recanalización y reperfusión cerebral en el paciente. Por ello la valoración del déficit neurológico es fundamental, pudiendo utilizar escalas como la NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) que permiten pronosticar la respuesta terapéutica en términos de sensibilidad y especificidad.

CAPITULO VII

7.1. RECOMENDACIONES

- Invertir en procesos de capacitación de todos los que hacen el equipo de salud, con el fin de generar cambios radicales en el esquema de atención de pacientes con ECV isquémico, permitiendo con ello lograr una atención inmediata y correcta, que mejore el pronóstico y con ello la calidad de vida de los pacientes y familia.
- Los establecimientos de salud tanto públicos como privados deben contar con áreas de atención “STROKE”, debidamente abastecidas, con personal capacitado para el tratamiento y cuidado de pacientes con ACV, lo cual propensa a disminuir la morbilidad de estos pacientes.
- Generar trabajos de investigación centrados en el ACV, así como grupos semilla para investigación científica del tema en el Ecuador, en la región y en la localidad, que propenden a dotar de estadísticas reales, actualizadas y propias con el fin de establecer a futuro proyectos de intervención colectiva.
- Promocionar la elaboración de protocolos o guías de práctica clínica para el manejo del Accidente Cerebrovascular en el Ecuador, de forma que se pueda estandarizar los procesos de atención en función a la situación de la población ecuatoriana.

CAPITULO VIII

8.1. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dure Romero S, Centurión-Wenninger C, Zárate K, Torales J, Barrios I. Factores de riesgo para accidente cerebrovascular isquémico en pacientes internados en la Unidad de Ictus del Hospital de Clínicas, 2019 – 2023. Sci. Am. [Internet]. 2023 [citado 17 de junio de 2024];10(3):80-85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.30545/scientiamericana.2023.set-dic.3>
2. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. J Clin Epidemiol. [Internet]. 2021 [citado 17 de junio de 2024];41(2):105-14. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)?gad_source=1&gclid=EAIaIQobChMIp6bAxO6IhwMVcoBaBR0AJgXvEAAYASAAEgI4qfD_BwE](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)?gad_source=1&gclid=EAIaIQobChMIp6bAxO6IhwMVcoBaBR0AJgXvEAAYASAAEgI4qfD_BwE)
3. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. [Internet]. 2016 [citado 17 de junio de 2024];133(4):e38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350. <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000350>
4. Topacio Rodríguez MA, Ortiz Galeano I. Características clínicas de los pacientes con accidente cerebrovascular de tipo isquémico admitidos durante el periodo de ventana terapéutica en el Servicio de Urgencias del Hospital de Clínicas. An. Fac. Cienc. Méd. [Internet]. 2022 [citado 17 de junio de 2024];55(2):18-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18004/anales/2022.055.02.18>
5. Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH. La definición de la apoplejía. J R Soc Med. [Internet]. 2017 [citado 17 de junio de 2024];110(1):9-12. Disponible en: doi: 10.1177/0141076816680121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28084167/>

6. Purroy F, Montalá N. Epidemiology of stroke in the last decade: a systematic review. *Revista de Neurología*. [Internet]. 2021 [citado 17 de junio de 2024];73:321–336. DOI: 10.33588/rn.7309.2021138. <https://neurologia.com/articulo/2021138/eng>
7. Martín-García M. Revisión bibliográfica sobre cuidados enfermeros a pacientes hospitalizados con accidente cerebrovascular. *Enferm. cuid.* [Internet]. 2022 [citado 17 de junio de 2024];5(3):2–12. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.51326/ec.5.3.7459705>.
<https://enfermeriacuidandote.com/article/view/4644>
8. Calero Moscoso C. Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Cerebro Vascular Aguda Isquémica (Código Ictus). *CAMBios-HECAM* [Internet]. 2023 [citado 17 de junio de 2024];22(2):e929. Disponible en: <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/929>
9. Cedeño Almeida LY, Neira García E, Olvera Arias A. Beneficios de la trombólisis con rt-pa en pacientes con evento cerebro vascular isquémico, según grupos de edad. *REVISTA CYA* [Internet]. 2023 [citado 19 de junio de 2024];2(1). Disponible en: <https://revista.htmc.gob.ec/ojs-3.3.0-10/index.php/hetmc/article/view/26>
10. Quiñones M, Miranda J, Moquillaza M. Uso de fibrinolíticos en la enfermedad cerebrovascular isquémica, resultados de una serie de 23 pacientes. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. *Rev méd panacea*. [Internet]. 2015 [citado 17 de junio de 2024];5(1):32-35. Disponible en: <https://revistas.unica.edu.pe/index.php/panacea/article/view/73/72>
11. Miranda-Mosquera M, Flores-Fernandez K, Méndez-Cuesta L, Ruiz-Oropeza S, Ventura-Martínez R, González-Barrios J, et al. Actuales moléculas neuroprotectoras propuestas para el tratamiento de Evento Vascular Cerebral Isquémico. *Farma.facmed*. [Internet]. 2023 [citado 27 de junio de 2024]. Disponible en: <https://farma.facmed.unam.mx/wp/wp-content/uploads/2023/10/Actuales-mole%CC%81culas-neurotectoras-propuestas-para-el-tratamiento-de-Evento-Vascular-Cerebral-Isqu%CC%81emico.pdf>
12. Valencia C. Terapia Trombolítica en la Isquemia Cerebral Aguda. *SEN*. [Internet]. 2002 [citado 19 de junio de 2024];11(1):1-7. Disponible en:

http://www.medicosecuador.com/revecuatneuro/vol11_n1-2_2002/terapia_trombolitica.htm

13. Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM. Tasa de incidencia del accidente cerebrovascular en el Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. [Internet]. 2021 [citado 19 de junio de 2024];38(3):399–405. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.383.7804>
14. Soto A, Guillén-Grima F, Morales G, Muñoz S, Aguinaga-Ontoso I, Fuentes-Aspe R. Prevalence, and incidence of ictus in Europe: systematic review and meta-analysis. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. [Internet]. 2022 [citado 19 de junio de 2024];45(1):e0979. Disponible en: DOI: 10.23938/ASSN.0979. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10114054/>
15. Sepúlveda-Contreras J. Caracterización de pacientes con accidente cerebrovascular ingresados en un hospital de baja complejidad en Chile. *Univ Salud*. [Internet]. 2020 [citado 19 de junio de 2024];23(1):8–12. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-71072021000100008&lng=en. DOI: <https://doi.org/10.22267/rus.212301.208>.
16. Fuentes-González N, Pirazán-Vergara A. Percepción del accidente cerebrovascular en pacientes con enfermedad crónica no transmisible. *Ciencia y cuidado*. [Internet]. 2022 [citado 19 de junio de 2024];19(3):86-95. Disponible en: <https://revistas.ufps.edu.co/index.php/cienciaycuidado/article/view/3477>. DOI: <https://doi.org/10.22463/17949831.3477>
17. Llorens C, El Impacto socioeconómico del ictus. *RITHMI*. [Internet]. 2021 [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://rithmi.com/el-impactosocioeconomico-del-ictus/>
18. Borja Santillán MA, Toasa Carrillo AS, Rodríguez Panchana AE, Prieto Ulloa MG. Accidente cerebrovascular y complicaciones en adultos mayores hospital León Becerra, Milagro - Ecuador. *RECIMUNDO*. [Internet]. 2021 [citado 19 de junio de 2024];5(1):4–16. Disponible en: DOI: [https://doi.org/10.26820/recimundo/5.\(esp.1\).nov.2021.17-30](https://doi.org/10.26820/recimundo/5.(esp.1).nov.2021.17-30)
19. Neris O. Cuidados de enfermería en pacientes críticos con ictus isquémico que requieren tratamiento con alteplasa. *Universidad Regional Autónoma de los Andes*. [Internet]. 2022 [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://dspace.uniandes.edu.ec/handle/123456789/15903>

20. Ruales-Silva D, Vega-Villota G. Relación entre la escala de déficit neurológico MIHSS con el uso de tratamiento fibrinolítico en pacientes con diagnóstico de evento cerebrovascular isquémico que acudieron a la emergencia del hospital Carlos Andrade Marín en el año 2019. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. [Internet]. 2020 [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.puce.edu.ec/items/8517a2ef-c9db-4799-892b-87e0f97f8c10>
21. Donoso Noroña R, Gómez Martínez N, Rodríguez Plasencia A. Manejo inicial y tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico. Una visión futura. *Dilemas contemporáneos: educación, política y valores*. [Internet]. 2021 [citado 19 de junio de 2024];8(3).Disponible en: <https://doi.org/10.46377/dilemas.v8i.2744>
22. Camargo Villarreal W, Urioste Avilés M, Camargo Jordán W, Ríos S, Montero J, Morales O. Trombolisis intravenosa en ataque cerebrovascular isquémico agudo en Santa Cruz Bolivia: análisis retrospectivo de los primeros 18 casos. [Internet]. 2019 [citado 19 de junio de 2024]. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v42n1/v42n1a10.pdf>
23. Sociedad Española de Medicina de urgencias y emergencias. Escala NIHSS National Institute of Health Stroke Score. [Internet]. 2023 [citado 19 de junio de 2024].Disponible en: <https://neuro.gruposemes.org/wp-content/uploads/2023/05/nihss.pdf>
24. Pardo Turriago R. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del episodio agudo de ataque cerebrovascular en población mayor de 18 años: de las recomendaciones a su implementación. *Acta Neurol Colomb*. [Internet]. 2015 [citado 19 de junio de 2024];31(4):462-467. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482015000400016&lng=en.
25. Mella-Sousa M, Zamotra-Navas P, Mella-Laborde M, Ballester-Alfaro J, Uceda-Carrascosa P. Niveles de Evidencia Clínica y Grados de Recomendación. *Rev. S. And. Traum. y Ort*. [Internet]. 2012 [citado 19 de junio de 2024]; 29(1/2):59-72. Disponible en: <https://repositoriosalud.es/rest/api/core/bitstreams/f90c7dfc-dc8b-4a41-a169-59740f45d4f7/content>
26. Ministerio de Salud Pública. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. MSP. [Internet]. 2017 [citado 29 de junio de 2024];38. Disponible en:

https://www.investigacionsalud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/10/PRIORIDADES_INVESTIGACION_SALUD2013-2017-1.pdf

27. Li S, Pan Y, Wang Z, et al. Seguridad y eficacia de tenecteplasa versus alteplasa en pacientes con ictus isquémico agudo (TRACE): un estudio de fase II controlada multicéntrico, aleatorizado, de etiqueta abierta, ciego (PROBE) *Apoplete y vascular Neurología* 2022; 7: doi: 10.1136/svn-2021-000978
28. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, Koga M, Ringleb P, Schwamm LH, Wu O, Bendszus M, Bladin CF, Campbell BCV, Cheng B, Churilov L, Ebinger M, Endres M, Fiebach JB, Fukuda-Doi M, Inoue M, Kleinig TJ, Latour LL, Lemmens R, Levi CR, Leys D, Miwa K, Molina CA, Muir KW, Nighoghossian N, Parsons MW, Pedraza S, Schellinger PD, Schwab S, Simonsen CZ, Song SS, Thijs V, Toni D, Hsu CY, Wahlgren N, Yamamoto H, Yassi N, Yoshimura S, Warach S, Hacke W, Toyoda K, Donnan GA, Davis SM, Gerloff C. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2020 Nov 14;396(10262):1574-1584. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32163-2. Epub 2020 Nov 8. PubMed PMID: 33176180; PubMed Central PMCID: PMC7734592.
29. Abuelazm, M., Seri, A.R., Awad, A.K. et al. La eficacia y seguridad de la tenecteplasa frente a la alteplasa para el accidente cerebrovascular isquémico agudo: una revisión sistemática actualizada, un par de pares y el metaanálisis de red de ensayos controlados aleatorizados. *J Thromb Thrombolysis* 55, 322-338 (2023). <https://doi.org/10.1007/s11239-022-02730-5>
30. Bivard A, Zhao H, Churilov L, Campbell BCV, Coote S, Yassi N, Yan B, Valente M, Sharobeam A, Balabanski AH, Dos Santos A, Ng JL, Yogendrakumar V, Ng F, Langenberg F, Easton D, Warwick A, Mackey E, MacDonald A, Sharma G, Stephenson M, Smith K, Anderson D, Choi P, Thijs V, Ma H, Cloud GC, Wijeratne T, Olenko L, Italiano D, Davis SM, Donnan GA, Parsons MW; TASTE-A collaborators. Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A): a phase 2, randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2022 Jun;21(6):520-527. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00171-5. Epub 2022 May 4. PMID: 35525251.

31. Zhang X, Wan T, Chen J, Liu L. Tenecteplase versus alteplase para pacientes con accidente cerebrovascular isquémico agudo: un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados. *Envejecimiento (Albany NY)*. 26 de diciembre de 15:14889-14899 . [https://doi.org/10.18632 y enjuaguete.205315](https://doi.org/10.18632/enjuaguete.205315)
32. Rehman AU, Mohsin A, Cheema HA, Zahid A, Ebaad Ur Rehman M, Ameer MZ, Ayyan M, Ehsan M, Shahid A, Aemaz Ur Rehman M, Shah J, Khawaja A. Comparative efficacy and safety of tenecteplase and alteplase in acute ischemic stroke: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Sci*. 2023 Feb 15;445:120537. doi: 10.1016/j.jns.2022.120537. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36630803.
33. Shen Z, Bao N, Tang M, Yang Y, Li J, Liu W, Jiang G. Tenecteplase vs. Alteplase para Terapeto Trombolítico Tranquilía intravenosa de la apoleta aguda: una revisión sistemática y metaanálisis. *Neurol Ther*. 2023 Octubre;12(5):1553-1572. doi: 10.1007/s40120-023-00530-4. Epub 2023 Ago 8. PMID: 37552459; PMCID: PMC10444744.
34. Wang Y, Cai X, Fang Q, Zhu J. Resultados de eficacia y seguridad de Tenecteplase versus Alteplase para trombólisis de accidente cerebrovascular isquémico agudo: metaanálisis de 9 ensayos controlados aleatorizados. *J Neurol Sci*. 2024 Mar 15;458:122912. doi: 10.1016/j.jns.2024.122912. Epub 2024 Feb 3. PMID: 38325064.
35. Hawkes MA, Vázquez H, Crusat O, Peralta PE, Palombo C, Ameriso SF. Fibrinólisis intravenosa del ACV isquémico en un hospital municipal de mediana complejidad en la ciudad de General Villegas, provincia de Buenos Aires. *Neurol Argent*. 1 de abril de 2016;8(2):74-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.01.008>.
36. Bao Q, Wu X, Li Y, Chen S, Zhang Q, Yang M, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with pre-stroke disability: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav*. febrero de 2024;14(2):343. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/brb3.3431>
37. Scherle Matamoros C, Rivero Rodríguez D, Di Capua Sacoto D, Maldonado Samaniego N, Mullo Almache E, Santacruz Villalba M, et al. Fibrinólisis Farmacológica En El Ictus Isquémico Agudo. Experiencia En Un Hospital Terciario Del Ecuador. *Rev EcuatNeurol [Internet]*. 2019 Abr [citado 2024 Jul 08] ; 28(1): 32-38. Disponible en:

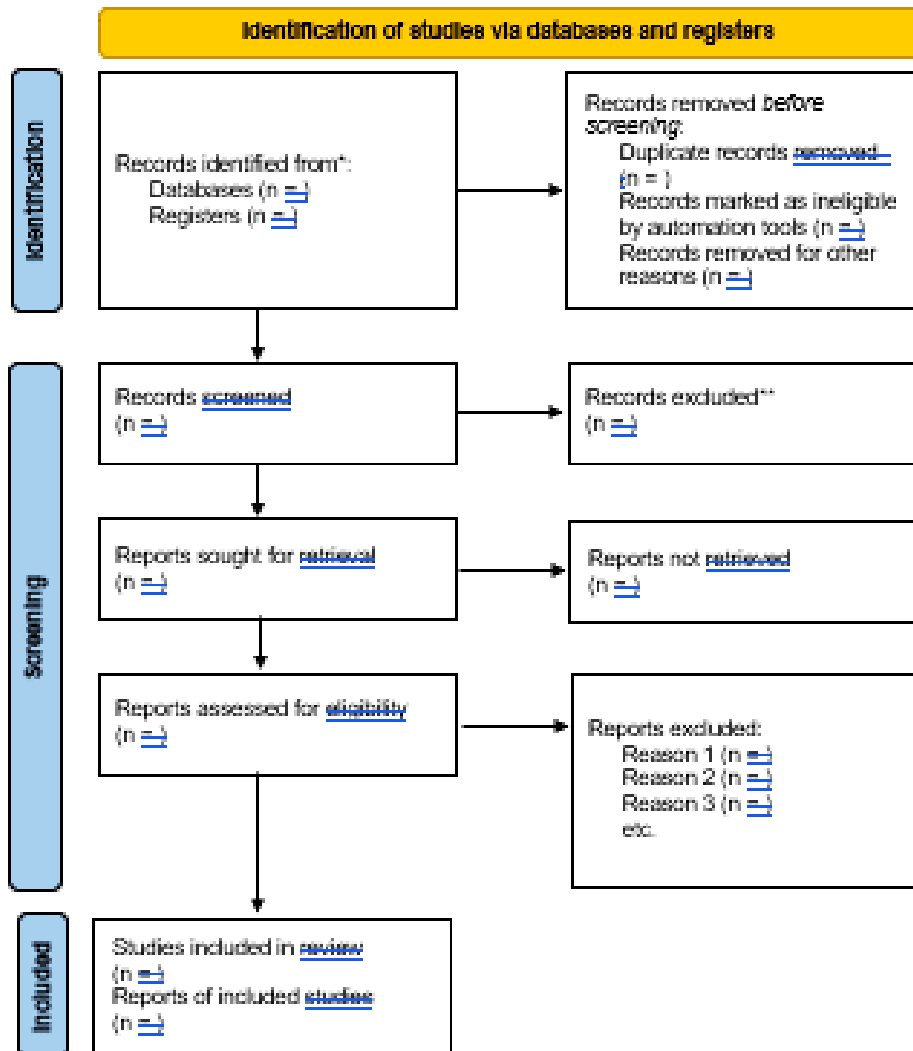
http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812019000100032&lng=es

38. Rosales Julieta S, Rodriguez Lucci F, Ameriso Sebastián F. Uso y resultados de la fibrinólisis intravenosa en una unidad cerebrovascular. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2021 Mar [citado 2024 Jul 08] ; 81(1): 6-10. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802021000100006&lng=es.
39. Demeestere J, Qureshi M, Vandewalle L, Wounters A, Strbian D, Nogueira R, Nagel S, et al. Outcomes of Bridging Intravenous Thrombolysis Versus Endovascular Therapy Alone in Late-Window Acute Ischemic Stroke. *AHA/ASA Journals*. [Internet]. 2024 [citado 29 de junio de 2024]; 55(5). Disponible en: DOI 7<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.124.046495>.
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.124.046495>
40. Zeinhom, M.G., Khalil, M.F.E., Kamel, I.F.M. et al. Predictores de los resultados desfavorables en pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos tratados con alteplasa, un ensayo aleatorizado multicentro. *Sci Rep* 1414, 5960 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56067-5>
41. Cedillo-Reyes Nilson Alexander, Cuadra-Campos María del Carmen, Cosio-Mosqueira William Alejandro, Vásquez-Tirado Gustavo Adolfo. Eficacia de la tenecteplasa comparada con la alteplasa en el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo. Una revisión narrativa. *Reverendo niño. neuro-psiquiatr.* [Internet]. 2023 [citado el 11 de julio de 2024];61(3):363-370. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272023000300363&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-92272023000300363>
42. Serna Corredor LA, Ricaurte-Fajardo A, Useche N, Bayona H. Trombólisis intravenosa y terapias de reperfusión por encima de las 4,5 h en ataque cerebrovascular isquémico agudo: «Expandiendo la ventana». *Neurol Argent* [Internet]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-trombolisis-intravenosa-terapias-reperfusion-por-S1853002822000283>

CAPITULO IX

9.1. ANEXOS

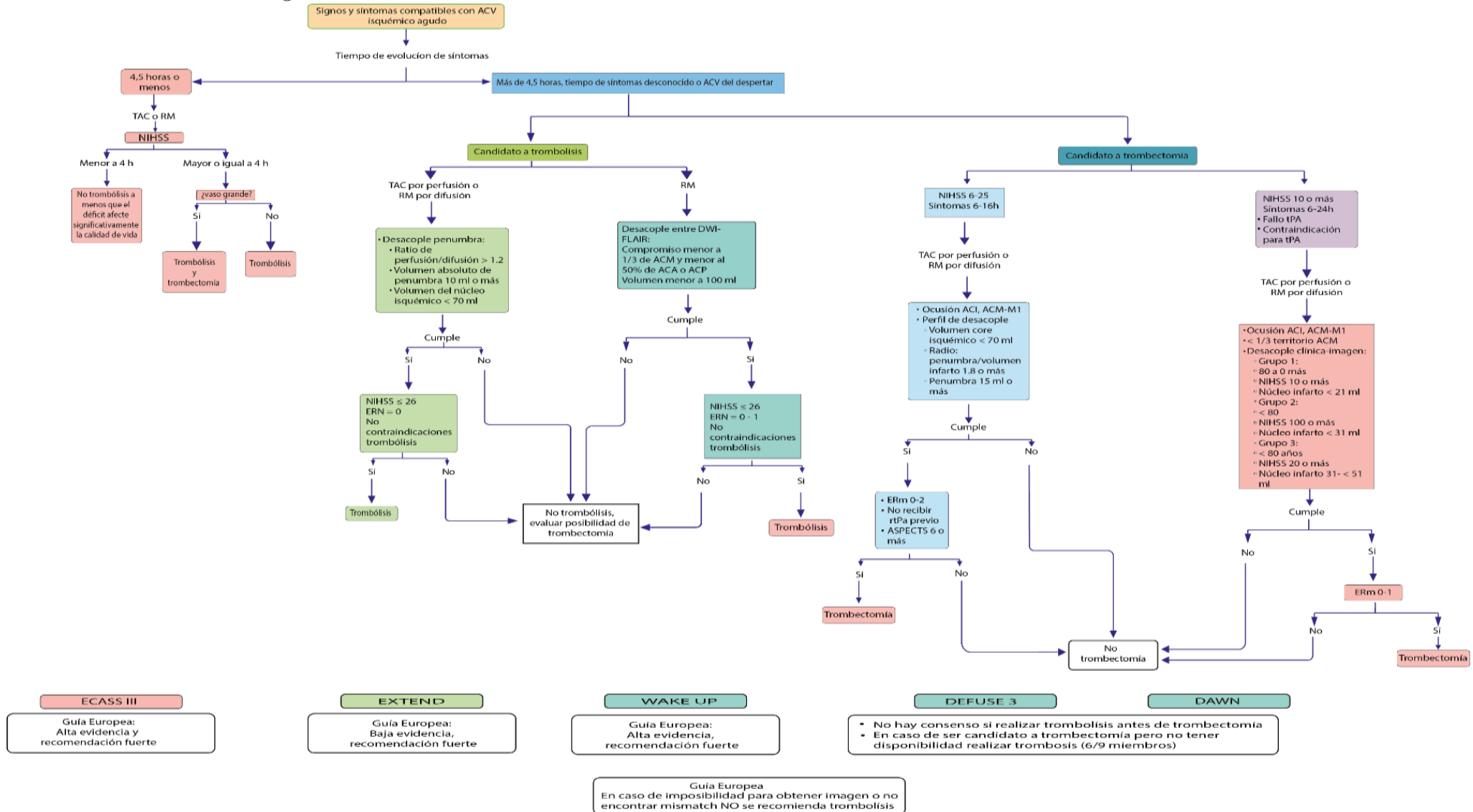
PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers [only](#)



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Ilustración 5 Algoritmo de tratamiento de AVC



Serna Corredor LA, Ricaurte-Fajardo A, Useche N, Bayona H. Trombolisis intravenosa y terapias de reperfusión por encima de las 4,5h en ataque cerebrovascular isquémico agudo: «Expandiendo la ventana». (42)

Yo, **Andres Esteban Pesantez Coronel** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0350233342**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Eficacia del tratamiento fibrinolítico en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **29 de julio de 2024**

F: 

Andres Esteban Pesantez Coronel

C.I. 0350233342