

Review Article

Trombolíticos en el accidente cerebrovascular isquémico: evolución farmacológica y evidencia clínica desde la alteplasa hasta la tenecteplasa

Thrombolytics in ischemic stroke: pharmacological evolution and clinical evidence from alteplase to tenecteplase

Trombolíticos no accidente vascular cerebral isquêmico: evolução farmacológica e evidência clínica da alteplase à tenecteplase

Paul Cardozo Gil, MD¹; Antonio Viruez Soto, MD²; Karen Villarroel Vargas, MD³; Aylin Limpias Heredia, MD⁴; Víctor Villarroel, MD⁵; Martín Daza, MD⁶

¹ Clínica de las Américas y Hospital Obrero N.º 3, Caja Nacional de Salud, Santa Cruz, Bolivia.

² Hospital Agramont, El Alto, La Paz, Bolivia.

³ Hospital Obrero N.º 3, Caja Nacional de Salud, Santa Cruz, Bolivia.

⁴ Clínica de las Américas y Caja Petrolera de Salud, Santa Cruz, Bolivia.

⁵ Hospital Obrero N.º 2, Caja Nacional de Salud, Cochabamba, Bolivia.

⁶ Hospital Japonés y Clínica Neurocenter, Santa Cruz, Bolivia.

Autor de Correspondencia: Paul Cardozo Gil, MD. Unidad de Terapia Intensiva, Clínica de las Américas / Hospital Obrero N.º 3, Santa Cruz, Bolivia. wcardozo@clinicadelasamericas.com.bo

Received: Enero 2026 / **Revised:** Febrero 2026 / **Accepted:** Abril 2026 / **Published:** Mayo 2026

Citación: Cardozo Gil P, Viruez-Soto A, Villarroel Vargas K, Limpias Heredia A, Villarroel V, Daza M. Trombolíticos en el accidente cerebrovascular isquémico: evolución farmacológica y evidencia clínica desde la alteplasa hasta la tenecteplase. *Lat. Amer. Neuro Int. Care J.* 2026;3(1):1-17.

Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Resumen

La evolución de los trombolíticos en el accidente cerebrovascular isquémico representa uno de los avances más importantes en la medicina vascular y neurocrítica moderna. Los primeros agentes utilizados, como la estreptoquinasa y la uroquinasa, se asociaban a elevadas tasas de complicaciones hemorrágicas debido a su escasa especificidad por la fibrina, lo que limitó su aplicación en neurología. Posteriormente, la aparición de la alteplasa revolucionó el tratamiento del ACV isquémico agudo, consolidándose como el estándar terapéutico al demostrar una mejora significativa en la independencia funcional cuando se administra de manera temprana. En las últimas décadas, el desarrollo de nuevos fibrinolíticos, especialmente la tenecteplasa, ha permitido optimizar la reperfusión cerebral gracias a una mayor especificidad fibrinolítica,

una vida media más prolongada y la posibilidad de administración en bolo intravenoso único. Estas características no solo simplifican la logística hospitalaria, sino que también favorecen una reperfusión más rápida y eficiente. La evidencia científica reciente demuestra que la tenecteplasa presenta resultados clínicos comparables e incluso potencialmente superiores a la alteplasa en determinados escenarios, particularmente en pacientes con oclusión de grandes vasos candidatos a trombectomía mecánica. Actualmente, la trombólisis en el ACV evoluciona hacia un enfoque más individualizado, apoyado en neuroimagen avanzada, inteligencia artificial y sistemas telestroke, permitiendo ampliar las ventanas terapéuticas y mejorar el acceso al tratamiento. En este contexto, la tenecteplasa emerge como una alternativa prometedora que podría redefinir el futuro de la reperfusión cerebral aguda, especialmente en regiones con recursos limitados.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular isquémico, trombólisis, alteplasa, tenecteplasa, reperfusión cerebral, trombectomía mecánica

Abstract

The evolution of thrombolytic agents in ischemic stroke represents one of the most important advances in modern vascular and neurocritical medicine. The first agents used, such as streptokinase and urokinase, were associated with high rates of hemorrhagic complications due to their low fibrin specificity, which limited their application in neurology. Subsequently, the emergence of alteplase revolutionized the treatment of acute ischemic stroke, becoming the therapeutic standard after demonstrating a significant improvement in functional independence when administered early. In recent decades, the development of new fibrinolytic agents, especially tenecteplase, has made it possible to optimize cerebral reperfusion due to greater fibrinolytic specificity, a longer half-life, and the possibility of single intravenous bolus administration. These characteristics not only simplify hospital logistics, but also promote faster and more efficient reperfusion. Recent scientific evidence demonstrates that tenecteplase provides clinical outcomes comparable and even potentially superior to alteplase in certain scenarios, particularly in patients with large vessel occlusion who are candidates for mechanical thrombectomy. Currently, thrombolysis in stroke is evolving toward a more individualized approach, supported by advanced neuroimaging, artificial intelligence, and Telestroke systems, allowing the expansion of therapeutic windows and improving access to treatment. In this context, tenecteplase emerges as a promising alternative that could redefine the future of acute cerebral reperfusion, especially in regions with limited resources.

Keywords: Ischemic stroke, thrombolysis, alteplase, tenecteplase, cerebral reperfusion, mechanical thrombectomy

Resumo

A evolução dos trombolíticos no acidente vascular cerebral isquêmico representa um dos avanços mais importantes da medicina vascular e neurocrítica moderna. Os primeiros agentes utilizados, como a estreptoquinase e a uroquinase, estavam associados a elevadas taxas de complicações hemorrágicas devido à sua baixa especificidade pela fibrina, o que limitou sua aplicação na neurologia. Posteriormente, o surgimento da alteplase revolucionou o tratamento do AVC isquêmico agudo, consolidando-se como o

padrão terapêutico ao demonstrar melhora significativa na independência funcional quando administrada precocemente. Nas últimas décadas, o desenvolvimento de novos fibrinolíticos, especialmente a tenecteplase, permitiu otimizar a reperfusão cerebral graças a uma maior especificidade fibrinolítica, meia-vida mais prolongada e à possibilidade de administração em bolus intravenoso único. Essas características não apenas simplificam a logística hospitalar, mas também favorecem uma reperfusão mais rápida e eficiente. Evidências científicas recentes demonstram que a tenecteplase apresenta resultados clínicos comparáveis e até potencialmente superiores aos da alteplase em determinados cenários, particularmente em pacientes com oclusão de grandes vasos candidatos à trombectomia mecânica.

Atualmente, a trombólise no AVC evolui para uma abordagem mais individualizada, apoiada por neuroimagem avançada, inteligência artificial e sistemas Telestroke, permitindo ampliar as janelas terapêuticas e melhorar o acesso ao tratamento. Nesse contexto, a tenecteplase surge como uma alternativa promissora que poderá redefinir o futuro da reperfusão cerebral aguda, especialmente em regiões com recursos limitados.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral isquêmico, trombólise, alteplase, tenecteplase, reperfusão cerebral, trombectomia mecânica

Introducción

El accidente cerebrovascular (ACV) constituye una de las principales amenazas para la salud global, posicionándose como la segunda causa de muerte y la tercera causa de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) a nivel mundial.^{1,2} Si bien las tasas ajustadas por edad de incidencia y mortalidad han disminuido, el número absoluto de casos y muertes ha aumentado en las últimas décadas, impulsado por el envejecimiento poblacional y el crecimiento demográfico.³ El ACV isquémico (ACVi) representa entre el 62 % y el 87 % de los casos, con variaciones según nivel socioeconómico y disponibilidad de recursos.⁴ Este predominio se traduce en una elevada carga de discapacidad y un impacto socioeconómico considerable. Hasta el 87 % de los AVAD atribuibles al ACV derivan de factores de riesgo modificables, entre ellos hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad, tabaquismo e inactividad física.⁵

El punto de inflexión histórico ocurrió en 1995 con el estudio NINDS, que demostró la eficacia del activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA o alteplasa) administrado dentro de las tres primeras horas del inicio de los síntomas.⁶ Este hallazgo marcó el inicio de la era de la reperfusión farmacológica. Posteriormente, el ensayo ECASS III amplió la ventana terapéutica a 4,5 h, mientras que los avances en neuroimagen de perfusión y difusión permitieron seleccionar pacientes según criterios tisulares, trascendiendo las limitaciones estrictas del tiempo cronológico.^{7,8} Hoy en día, las ventanas extendidas de trombólisis alcanzan hasta 9 h, e incluso 24 horas en pacientes seleccionados mediante imagen de perfusión, lo que representa un avance hacia la reperfusión individualizada y fisiológicamente guiada.

Durante las últimas dos décadas, el manejo del ACV isquémico ha evolucionado hacia un modelo multimodal, integrando trombólisis, trombectomía mecánica, telemedicina y unidades especializadas de ictus. Aun así, la implementación oportuna de la trombólisis sigue siendo un desafío, condicionado por barreras logísticas e inequidades regionales.⁹ En este contexto, la búsqueda de nuevos agentes trombolíticos con mayor especificidad fibrinolítica, vida media prolongada y menor riesgo hemorrágico ha impulsado el desarrollo de la tenecteplasa, con resultados comparables o superiores a la alteplasa.¹⁰ Este manuscrito revisa

la evolución histórica, farmacológica y clínica de la terapia trombolítica en el ACVi, desde la alteplasa hasta la tenecteplasa, resaltando los avances científicos, limitaciones actuales y perspectivas futuras para optimizar la reperusión cerebral aguda.

Historia del desarrollo de los trombolíticos

Primeros agentes: estreptoquinasa y uroquinasa

Durante gran parte del siglo XX, el ACV fue considerado una enfermedad de manejo principalmente de soporte, caracterizada por elevada mortalidad y secuelas incapacitantes. El descubrimiento de fármacos capaces de disolver trombos mediante la activación del sistema fibrinolítico endógeno marcó un hito en la medicina moderna. En 1933, Tillett y Garner aislaron la estreptoquinasa a partir de cultivos de *Streptococcus β -hemolítico*, iniciando la era de la trombólisis.¹¹ Entre 1955 y 1970, se realizaron los primeros ensayos en ACVi con estreptoquinasa, uroquinasa y trombolíticas humanas o bovinas, con resultados desalentadores: tasas de hemorragia intracraneal sintomática > 20 % y mortalidad global superior al 40 %.¹² Estas cifras llevaron al abandono del uso neurológico de tales agentes, limitándolos al infarto agudo de miocardio (IAM).

El interés por la reperusión cerebral resurgió en la década de 1980, gracias a los avances en angiografía cerebral, que demostraron la correlación entre oclusión arterial intracraneal y déficit neurológico clínico, sentando las bases fisiopatológicas de la reperusión dirigida.¹³ A partir de entonces, se reanudaron los estudios con uroquinasa y estreptoquinasa, tanto por vía intraarterial como intravenosa, aunque persistían los problemas de sangrado y variabilidad en la respuesta.

Validación de la trombólisis intravenosa: estudio NINDS (1995)

El verdadero punto de inflexión ocurrió en 1995 con la publicación del NINDS rt-PA Stroke Study, que transformó el manejo del ACVi.⁶ Este ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado incluyó 624 pacientes, comparando alteplasa IV (0.9 mg/kg; máx. 90 mg) frente a placebo administrado dentro de las 3 h del inicio de los síntomas. Los resultados demostraron una 30 % mayor probabilidad de independencia funcional a los 90 días con alteplasa. La incidencia de hemorragia intracraneal sintomática (HIC) fue de 6,4 %, frente a 0,6 % en el grupo placebo, sin diferencias significativas en mortalidad (17 % vs 21 %; $p = 0,30$). Estos hallazgos llevaron a la aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 1996, la alteplasa como primer tratamiento específico para ACVi agudo, inaugurando la era de la reperusión farmacológica.

Extensión de la ventana terapéutica: ECASS III (2008)

El ensayo ECASS III evaluó la seguridad y eficacia de la alteplasa en la ventana de 3 a 4,5 h posteriores al inicio de los síntomas.⁷ En este estudio doble ciego, 821 pacientes fueron aleatorizados a alteplasa o placebo. Los tratados dentro de la ventana extendida mostraron mejoría funcional significativa (mRS 0–1 a 90 días = 52 % vs 45 %; $p = 0,04$), sin aumento significativo de la mortalidad, aunque con ligera elevación del riesgo hemorrágico. Estos resultados modificaron las guías AHA/ASA y ESO, recomendando alteplasa IV hasta 4,5 h en pacientes seleccionados. Sin embargo, el mayor beneficio sigue observándose dentro de los 90 minutos iniciales, consolidando el concepto de *time is brain*.

Nuevos fibrinolíticos: de la alteplasa a la tenecteplasa

La búsqueda de agentes con vida media más prolongada, mayor especificidad por fibrina y administración más simple condujo al desarrollo de derivados de segunda y tercera generación del t-PA. Entre ellos destacan reteplasa y tenecteplasa (TNK-tPA), esta última obtenida mediante modificación genética que le confiere resistencia al PAI-1 y permite administración en bolo IV único (0.25 mg/kg).¹⁴ El ensayo NOR-TEST (2017), con 1.100 pacientes tratados dentro de las 4,5 h, comparó tenecteplasa 0.4 mg/kg frente a alteplasa 0.9 mg/kg, sin diferencias en resultado funcional (mRS 0–1 a 90 días: 64 % vs 63 %; $p = 0.52$) y con perfil de seguridad similar.¹⁵ Posteriormente, EXTEND-IA TNK (2018–2020), ATTEST-2 y TASTE-A (2022) evidenciaron mayor reperusión angiográfica previa a trombectomía y no inferioridad clínica, apoyando 0.25 mg/kg como dosis óptima.^{16–18} Inicialmente aprobada solo para IAM con elevación del ST, la tenecteplasa fue incluida en 2023 por la Organización Europea de Accidentes Cerebrovasculares (ESO), como opción terapéutica con evidencia moderada-alta, y por la AHA/ASA (2023) como recomendación Clase IIb (“puede ser razonable”) en pacientes seleccionados.¹⁹ Finalmente, en marzo de 2025, la FDA aprobó su uso en adultos con ACV isquémico agudo, consolidando su papel como alternativa válida a la alteplasa.²⁰

Farmacología de los agentes trombolíticos en el ACV isquémico

En el ACV isquémico agudo, la terapia trombolítica constituye la principal intervención farmacológica de reperusión. A continuación, se describen los aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos, así como consideraciones clínicas de uso.

Farmacodinamia

Los trombolíticos actúan promoviendo la conversión de plasminógeno en plasmina, enzima que degrada la fibrina y posibilita la recanalización del vaso ocluido. La alteplasa (rt-PA) presenta alta afinidad por la fibrina, lo que concentra su acción en el sitio del trombo y limita la activación sistémica.²¹ La tenecteplasa, una variante recombinante modificada genéticamente del rt-PA, posee mayor resistencia al PAI-1, vida media más prolongada y la ventaja de administración en bolo único, simplificando su uso en emergencias.^{17,22} Por su parte, la reteplasa, aunque útil en infarto agudo de miocardio, tiene menor afinidad por fibrina y papel limitado en el ictus.²²

La principal complicación compartida es la hemorragia intracraneal sintomática, influida por las propiedades farmacológicas y factores clínicos del paciente.²³

Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas determinan la aplicabilidad clínica:

- Alteplasa (rt-PA): con una vida media inicial 4–6 min, terminal 20–40 min; requiriendo bolo + infusión de 60 min; con metabolismo hepático.²³
- Tenecteplasa: con una vida media 20–24 min; bolo IV único; y eliminación hepática; presentando una ventaja logística en urgencias.¹⁵

- Reteplasa: presentando una vida media 13–18 min; aplicación de dos bolos IV separados por 30 min, y uso marginal en ACV.²²

La vida media corta de la alteplasa condiciona la necesidad de infusión continua, mientras la tenecteplasa ofrece simplicidad y un potencial uso prehospitalario, especialmente en centros sin capacidad inmediata de trombectomía.

Generación	Ejemplos principales	Características farmacológicas y clínicas	Aplicación / Evidencia en ACV isquémico
Primera generación	Estreptoquinasa, uroquinasa	No fibrinoespecíficos; activan el plasminógeno circulante, produciendo fibrinogenólisis sistémica. Presentan vida media corta y requieren infusión prolongada.	No recomendados en ACV isquémico debido al alto riesgo hemorrágico.
Segunda generación	Alteplasa (rt-PA)	Recombinante y fibrinoespecífica; presenta vida media corta (4–6 min inicial, 20–40 min terminal). Se administra mediante un bolo inicial seguido de infusión continua durante 60 min.	Estándar actual de tratamiento, aprobado por guías internacionales.
Tercera generación	Tenecteplasa, reteplasa	Presentan vida media prolongada y son resistentes al PAI-1. Se administran mediante bolo intravenoso (IV).	Tenecteplasa: alternativa prometedora, con eficacia comparable o superior a alteplasa (ensayos NOR-TEST y EXTEND-IA TNK). Reteplasa: uso principal en IAM, con papel limitado en ictus.

Tabla 1. Generaciones de Trombolíticos y Aplicación en ACV Isquémico

Consideraciones clínicas en el ACV isquémico

La eficacia de la trombólisis depende principalmente de su administración precoz, idealmente dentro de las primeras 4,5 horas desde el inicio de los síntomas.²³

- Alteplasa: 0.9 mg/kg (máx. 90 mg); 10 % bolo inicial + infusión 60 min.
- Tenecteplasa: 0.25 mg/kg (máx. 25 mg); bolo único IV; eficacia no inferior y ventajas logísticas según NOR-TEST y EXTEND-IA TNK.^{15–17}

El riesgo más relevante sigue siendo la hemorragia intracerebral sintomática, influida por la edad, hipertensión, extensión del infarto y las características del agente.²³ En conclusión, la alteplasa continúa siendo el estándar de oro, pero la tenecteplasa emerge como alternativa prometedora gracias a su

farmacología favorable y simplicidad operativa. Comprender sus diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas resulta esencial para optimizar la reperusión en escenarios críticos.

Alteplasa (rt-PA) como estándar de oro

La trombólisis intravenosa con alteplasa (rt-PA) constituye el pilar del tratamiento del ACV isquémico agudo, siempre que se administre dentro de las 4,5 horas desde el inicio de los síntomas.²⁶ En la ventana temprana (≤ 3 h), la alteplasa demostró mejor resultado funcional en el 33 % de los pacientes frente al 23 % en el grupo control (OR 1,75; IC 95 % 1,35–2,27; NNT = 10).⁶ En la ventana extendida (3–4,5 h), los resultados favorables alcanzaron 35 % vs 30 % (OR 1,26; IC 95 % 1,05–1,51; NNT = 20).⁷

Indicaciones y criterios de uso

Criterios de inclusión
Diagnóstico clínico de accidente cerebrovascular isquémico que causa déficit neurológico medible
Inicio de los síntomas <4,5 horas antes de iniciar el tratamiento; si no se conoce la hora exacta del inicio del accidente cerebrovascular, se define como la última vez que se supo que el paciente era normal o en la línea de base neurológica
Edad ≥ 18 años
Criterios de exclusión
Antecedentes del paciente
Accidente cerebrovascular isquémico o traumatismo craneoencefálico grave en los tres meses anteriores
Hemorragia intracraneal previa
Neoplasia intracraneal intraaxial
Neoplasia maligna gastrointestinal
Hemorragia gastrointestinal en los últimos 21 días
Cirugía intracraneal o intraespinal en los tres meses anteriores
Antecedentes clínicos
Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea
Elevación persistente de la presión arterial (sistólica ≥ 185 mmHg o diastólica ≥ 110 mmHg)
Sangrado interno activo
Presentación compatible con endocarditis infecciosa
ECV conocido o sospechado de estar asociado con la disección del arco aórtico
Diátesis hemorrágica aguda
Antecedentes hematológicos
Recuento de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$
Uso actual de anticoagulantes con un INR $> 1,7$ o PT > 15 segundos o aPTT > 40 segundos
Dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular recibidas dentro de las 24 horas (p. ej., para tratar TEV y SCA); esta exclusión no se aplica a las dosis profilácticas (p. ej., para prevenir TEV)
Uso actual (es decir, última dosis dentro de las 48 horas en un paciente con función renal normal) de un inhibidor directo de la trombina o un inhibidor directo del factor Xa con evidencia de efecto anticoagulante mediante pruebas de laboratorio como aPTT, INR, ECT, TT o factor Xa apropiado ensayos de actividad
Neuroimagen (TC o RMN de cráneo)
Evidencia de hemorragia
Regiones extensas de hipodensidad evidente compatible con lesión irreversible
Condiciones relativas

Solo signos neurológicos menores y aislados o síntomas que mejoran rápidamente
Glucosa sérica <50 mg/dL (<2,8 mmol/L)
Trauma grave en los 14 días anteriores
Cirugía mayor en los 14 días anteriores
Antecedentes de sangrado gastrointestinal (remoto) o sangrado genitourinario
Convulsión al comienzo del accidente cerebrovascular con deterioro neurológico posictal
El embarazo
Punción arterial en un sitio no compresible en los siete días anteriores
Aneurisma intracraneal grande (≥ 10 mm), no tratado, no roto
Malformación vascular intracraneal no tratada
Advertencias adicionales para el tratamiento de 3 a 4,5 horas desde el inicio de los síntomas
Edad >80 años
Uso de anticoagulantes orales independientemente del INR
Accidente cerebrovascular grave (puntuación NIHSS > 25)
Combinación de accidente cerebrovascular isquémico previo y diabetes mellitus

Tabla 2. Criterios de elegibilidad para el tratamiento del ACV isquémico agudo con trombólisis intravenosa con alteplasa²⁷

- Los pacientes con déficit neurológico persistente e incapacitante, incluso si existe mejoría clínica parcial, deben recibir trombólisis con alteplasa o tenecteplasa. Se consideran déficits incapacitantes:
- Hemianopsia completa (≥ 2 en NIHSS pregunta 3)
- Afasia severa (≥ 2 en NIHSS pregunta 9)
- Extinción visual o sensorial (≥ 1 en NIHSS pregunta 11)
- Debilidad significativa que impida sostener esfuerzo contra la gravedad (≥ 2 en NIHSS pregunta 5 o 6)
- NIHSS total > 5
- Cualquier déficit que, a juicio médico, comprometa la funcionalidad del paciente.²⁷

Dosis y esquema de administración

La dosis estándar es 0,9 mg/kg (máx. 90 mg): 10 % en bolo IV y 90 % en infusión continua durante una hora.^{23,26}

Efectos adversos principales

Los efectos adversos más relevantes son la HIC, la hemorragia extracraneal y el angioedema orofaríngeo. La tasa de HIC sintomática oscila entre 3 % y 5 % en los ensayos contemporáneos, incrementándose en ventanas extendidas o pacientes con comorbilidades hemorrágicas.^{6,7} Se considera hemorragia sintomática un aumento ≥ 4 puntos en NIHSS o muerte en las primeras 36 horas con hemorragia parenquimatosa tipo 2 (PH2) en neuroimagen (**Figura 1**).

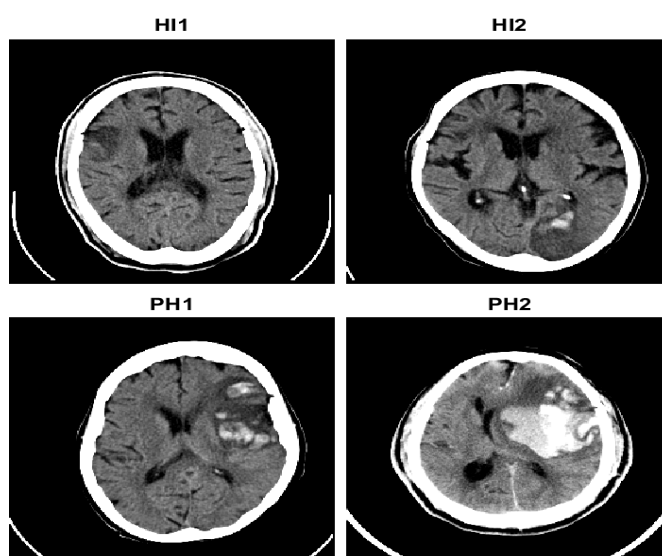


Figura 1. Clasificación radiológica de la hemorragia intracraneal posterior a la trombólisis. *HI1: petequias pequeñas y dispersas, sin efecto de masa; HI2: petequias confluentes dentro del área infartada, sin efecto de masa; PH1: hemorragia parenquimatosa que afecta <30 % del territorio infartado, con leve efecto de masa; PH2: hemorragia parenquimatosa que afecta >30 % del territorio infartado, con significativo efecto de masa. Adaptado de: Ong CT, Wong YS, Wu CS, Su YH, Wu MS. J Chin Med Assoc. 2015;78(7):395–400.*

Limitaciones (ventana y logística)

La eficacia de la alteplasa disminuye significativamente más allá de las 4,5 h, con aumento proporcional del riesgo hemorrágico. En entornos de bajos o medianos recursos, la aplicación oportuna se ve dificultada por demoras prehospitalarias, escasez de infraestructura, limitado acceso a fármacos, deficiencia en capacitación y barreras administrativas o socioculturales.^{7,23,29}

Comparación entre Tenecteplasa y Alteplasa: desarrollo molecular y evidencia clínica Ingeniería genética y modificaciones estructurales

La tenecteplasa (TNK-tPA) fue diseñada para optimizar la eficacia fibrinolítica, prolongar la vida media y simplificar la administración frente a la alteplasa. Es una variante recombinante del rt-PA con tres sustituciones de aminoácidos (T103N, N117Q y un reemplazo tetra-alanina en la región 296–299), que aumentan su resistencia al PAI-1 y extienden su vida media a 20–24 min, aproximadamente 5 veces superior a la alteplasa, permitiendo su administración en bolo único IV.^{14,21,30} Inicialmente aprobada por la FDA en 2000 para el infarto agudo de miocardio con elevación del ST, la tenecteplasa mostró eficacia similar y menor riesgo hemorrágico sistémico en comparación con alteplasa.^{20,31,32} Posteriormente, se trasladó al campo del ACVi, con estudios que evaluaron su perfil farmacodinámico, farmacocinético y de seguridad.³²

Característica	Tenecteplasa (TNK-tPA)	Alteplasa (rt-PA)
Tipo de molécula	Variante recombinante modificada de rt-PA (T103N, N117Q, tetra-Ala 296–299)	rt-PA recombinante de cadena única humana
Vida media plasmática	Más prolongada (20–24 min)	Más corta (4–6 min)
Modo de administración	Bolo único IV (0,25 mg/kg, máx. 25 mg)	Bolo + infusión continua IV 60 min (0,9 mg/kg, máx. 90 mg)
Especificidad por fibrina	Alta (mayor afinidad al sitio del trombo)	Moderada (activación sistémica parcial)
Resistencia a inhibidores (PAI-1)	Alta	Baja
Tiempo de preparación	Más simple y rápida (sin bomba de infusión)	Más compleja (reconstitución y control de infusión)
Eficacia clínica (mRS 0–1 a 90 días)	No inferior o potencialmente superior (TRACE-2, TASTE, ATTEST-2)	Estándar de referencia (NINDS, ECASS III)
Riesgo de hemorragia intracraneal sintomática	Similar a rt-PA (6–7 %) con dosis 0,25 mg/kg	6,4 % (NINDS)
Costo relativo	Variable, potencialmente menor	Más alto en algunos países
Situaciones preferentes	Centros sin capacidad de trombectomía, traslado interhospitalario, atención prehospitolaria	Hospitales con infusión controlada o protocolos establecidos

Tabla 3. Comparación farmacológica entre Tenecteplasa (TNK-tPA) y Alteplasa (rt-PA). TNK = tenecteplasa; rt-PA = activador tisular del plasminógeno recombinante; PAI-1 = inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; mRS = modified Rankin Scale. Adaptado de las referencias 14, 21, 32.

Evidencia clínica comparativa

La evidencia acumulada en ensayos fase II y III confirma que la tenecteplasa es no inferior a la alteplasa en seguridad y eficacia, con indicios de superioridad en recanalización de grandes vasos y ventajas logísticas claras. Los primeros ensayos (Parsons et al., *Stroke* 2012; Logallo et al., *Lancet Neurol* 2017) reportaron resultados equivalentes en perfusión y función a 90 días.^{15,33}

Las dosis evaluadas fueron 0,25 mg/kg y 0,40 mg/kg, sin beneficio adicional con la más alta. Actualmente, 0,25 mg/kg se considera el régimen estándar, especialmente en oclusiones de grandes vasos.^{16,17,33} Los metaanálisis y ensayos recientes confirman tasas comparables de HIC sintomática, mortalidad y complicaciones mayores entre ambos agentes con la dosis 0,25 mg/kg. Dosis $\geq$ 0,4 mg/kg no aportaron ventajas y elevaron discretamente el riesgo hemorrágico.^{16,17,34,37}

En el contexto de trombectomía mecánica, el estudio EXTEND-IA TNK demostró que la tenecteplasa logra mayor perfusión precoz y mejor pronóstico funcional sin aumento de hemorragia sintomática.^{16,17} Estos

hallazgos se reforzaron con ensayos multicéntricos y metaanálisis contemporáneos (TRACE-2, TASTE, ATTEST-2, ORIGINAL), que consolidan su no inferioridad funcional (Tabla 4) y sugieren posible superioridad en recanalización de grandes vasos.^{30,35,36,38}

Estudio / año	Dosis: TNK vs. rt-PA	Ventana terapéutica	Margen / criterio de no inferioridad	Resultado principal
TRACE-2 (China, 2023)	TNK 0,25 mg/kg vs. alteplasa 0,9 mg/kg	≤ 4,5 h; trombólisis IV, sin trombectomía	RR = 0,937 para mRS 0–1 a los 90 días	Cumplió el criterio de no inferioridad. mRS 0–1: 62 % con TNK vs. 58 % con alteplasa (RR 1,07; IC 95 %: 0,98–1,16). HIC sintomática: 6,0 % vs. 6,2 %.
TASTE (2024)	TNK 0,25 mg/kg vs. alteplasa 0,9 mg/kg	≤ 4,5 h; pacientes seleccionados mediante perfusión (target mismatch)	Diferencia absoluta: –3 % (IC 95 %: –3,3 a +10 %); p = 0,031	Confirmó la no inferioridad. Los resultados funcionales y de seguridad fueron comparables entre ambos tratamientos.
ACT (metaanálisis de fase III, 2024)	TNK 0,25 mg/kg vs. alteplasa 0,9 mg/kg	≤ 4,5 h	Diferencia absoluta: –4 % (IC 95 %: –6 a 0 %) para mRS 0–1 a los 90 días	Resultado funcional excelente (mRS 0–1): 53 % con TNK vs. 50,5 % con alteplasa. Cumplió el criterio de no inferioridad, sin incremento de HIC ni mortalidad.
ORIGINAL (China, 2024)	TNK 0,25 mg/kg vs. alteplasa 0,9 mg/kg	≤ 4,5 h	Límite inferior > margen de no inferioridad (0,937); p = 0,37	Alcanzó la no inferioridad. mRS 0–1: 72,7 % con TNK vs. 70,3 % con alteplasa (RR 1,03; IC 95 %: 0,97–1,09).

ATTEST-2 (Reino Unido, 2024)	TNK 0,25 mg/kg vs. alteplasa 0,9 mg/kg	$\leq 4,5$ h	$p < 0,0001$ para no inferioridad; $p = 0,43$ para superioridad	mRS 0–1 a los 90 días: 55 % con TNK vs. 53 % con alteplasa (OR 1,07; IC 95 %: 0,90–1,27). Cumplió la no inferioridad, sin diferencias significativas en seguridad.
------------------------------	--	--------------	---	--

Tabla 4. Ensayos clínicos y metaanálisis comparativos entre Tenecteplasa (TNK) y Alteplasa (rt-PA) en el tratamiento del ACV isquémico agudo. TNK = Tenecteplasa; rt-PA = activador tisular del plasminógeno recombinante; mRS = modified Rankin Scale; HIC = hemorragia intracraneal sintomática. Adaptado de las referencias 35–38.

Dosis óptima y seguridad

Los estudios coinciden en que 0,25 mg/kg es la dosis óptima. Dosis mayores no mejoran resultados y pueden aumentar el riesgo de hemorragia.^{16,17,33,37,38} En pacientes con oclusión de grandes vasos, los ensayos EXTEND-IA TNK (NEJM 2018; JAMA 2020) confirmaron mayor reperusión temprana y mejor evolución funcional, sin incremento de complicaciones.^{16,17}

Ventajas farmacológicas y logísticas

El bolo único IV de tenecteplasa representa una ventaja crucial frente al esquema de bolo + infusión continua 1 h de la alteplasa.^{32,33} Permite administración inmediata tras neuroimagen, reduce significativamente los tiempos puerta-aguja, simplifica la logística interhospitalaria y mantiene la eficacia trombolítica.^{16,32} Estas características la vuelven ideal para entornos con recursos limitados, donde la velocidad de reperusión impacta directamente en la supervivencia y la discapacidad residual.

Limitaciones y debate actual

Las guías AHA/ASA (2023) y ESO (2023) recomiendan la tenecteplasa como alternativa razonable (Clase IIb, Nivel B) en pacientes seleccionados, manteniendo a la alteplasa como referencia global.^{19,23} Su implementación se ha expandido progresivamente en centros con experiencia, con estudios observacionales que validan su seguridad en la práctica clínica.^{29,33}

El desarrollo de la tenecteplasa ha pasado de ser una opción experimental a constituirse en una alternativa respaldada por evidencia sólida y coherente. Los ensayos TRACE-2, TASTE, ATTEST-2 y ORIGINAL refuerzan su no inferioridad clínica frente a alteplasa, junto con ventajas farmacológicas y operativas significativas. A dosis de 0,25 mg/kg, la tenecteplasa se perfila como el fibrinolítico emergente de elección, aunque su adopción universal aún requiere validación en poblaciones diversas y contextos de recursos limitados.^{16,17,35,37}

Perspectivas futuras

Nuevos agentes y estrategias combinadas

La investigación actual incluye nuevos trombolíticos como reteplasa, desmoteplasa, uroquinasa, estafiloquinasa, JX10, LT3100, Ancrod y TS23, aunque tenecteplasa es el más avanzado y cuenta con recomendaciones específicas por la ESO y la AHA/ASA.³⁹

Expansión de la ventana terapéutica mediante neuroimagen avanzada

La neuroimagen avanzada ha transformado el abordaje del ACV al extender las ventanas de tratamiento para trombólisis IV y trombectomía. Los ensayos DAWN y DEFUSE-3 demostraron que la selección por perfusión-difusión permite tratar hasta 16–24 h tras el inicio de los síntomas.^{40,41} Asimismo, los estudios EXTEND y WAKE-UP evidenciaron que la RMN con mismatch difusión-FLAIR o la TC/MRI de perfusión posibilitan trombólisis hasta 9 h o en casos de inicio desconocido, con resultados funcionales comparables a la ventana convencional y sin mayor riesgo hemorrágico.^{26,27,39} Este nuevo paradigma, conocido como “ventana basada en tejido”, sustituye la rigidez del tiempo cronológico y promueve una decisión terapéutica individualizada, recomendada por las guías europeas.⁴²

Inteligencia artificial y sistema Telestroke

La inteligencia artificial (IA) está revolucionando el diagnóstico y la selección terapéutica. Los algoritmos aplicados a TC, RM y angiografía detectan oclusiones arteriales y cuantifican penumbra en tiempo real, optimizando la selección de candidatos a reperusión (ej. sistema RAPID AI en ensayos de trombectomía). El programa Telestroke amplía el acceso a la trombólisis en regiones rurales, conectando centros periféricos con unidades de ictus avanzadas, garantizando equidad y oportunidad terapéutica mediante políticas públicas sostenibles.^{26,27}

Desafíos de acceso en países de bajos y medianos recursos

La Declaración de Gramado 2020, ratificada por el Global Stroke Alliance 2022, definió prioridades regionales para reducir la carga del ACV: fortalecer programas nacionales, garantizar acceso universal a trombólisis y rehabilitación, y desarrollar registros locales robustos con articulación entre ministerios de salud y sociedades científicas.⁴³

Conclusiones

La alteplasa continúa siendo el estándar de referencia en la trombólisis intravenosa del ACVi agudo, aunque su ventana terapéutica estrecha y la necesidad de infusión continua limitan su aplicabilidad en muchos sistemas de salud. La tenecteplasa, con farmacología optimizada y administración en bolo único, ha demostrado eficacia y seguridad no inferiores, e incluso superiores, en la reperusión de grandes vasos, respaldada por ensayos fase III y metaanálisis recientes. En América Latina y en entornos de bajos recursos, donde el acceso a software automatizado de perfusión como RAPID es limitado, la implementación de protocolos basados en tomografía o resonancia con perfusión convencional representa una alternativa viable para extender la ventana terapéutica sin comprometer la seguridad. Este enfoque, junto con el fortalecimiento de redes Telestroke y la capacitación en neuroimagen crítica, puede favorecer una adopción

progresiva de la tenecteplasa como fibrinolítico de elección, contribuyendo a reducir brechas de acceso y mejorar los resultados funcionales del ACVi en la región.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas son usadas en este manuscrito: ACV: Accidente Cerebrovascular; ACVi: Accidente Cerebrovascular Isquémico; AHA/ASA: American Heart Association/American Stroke Association; aPTT: Activated Partial Thromboplastin Time / Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada; AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad; ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study; ECT: Ecarin Clotting Time; ESO: European Stroke Organisation; FDA: Food and Drug Administration; FLAIR: Fluid-Attenuated Inversion Recovery; HI: Hemorragia Intraparenquimatosa; HIC: Hemorragia Intracraneal; IA: Inteligencia Artificial; IAM: Infarto Agudo de Miocardio; IC: Intervalo de Confianza; INR: International Normalized Ratio; mRS: Modified Rankin Scale; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke; NNT: Número Necesario a Tratar; OR: Odds Ratio; PAI-1: Inhibidor del Activador del Plasminógeno Tipo 1; PH: Hemorragia Parenquimatosa; PT: Prothrombin Time / Tiempo de Protrombina; RMN: Resonancia Magnética Nuclear; RR: Riesgo Relativo; rt-PA: Activador Tisular del Plasminógeno Recombinante; SCA: Síndromes Coronarios Agudos; TC: Tomografía Computarizada; TEV: Tromboembolismo Venoso; TNK-tPA: Tenecteplasa; TT: Tiempo de Trombina.

Conflictos de interés

Ninguno

Apoyo Financiero

Ninguno

Referencias

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820. doi:10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
2. He Y, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024;23(10):973–1003. doi:10.1016/S1474-4422(24)00369-7.
3. Tsao CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;147:e93–e621. doi:10.1161/CIR.0000000000001111.
4. Renedo D, Acosta JN, Leasure AC, et al. Burden of ischemic and hemorrhagic stroke across the US from 1990 to 2019. *JAMA Neurol.* 2024; doi:10.1001/jamaneurol.2024.0190.
5. Gerstl JVE, et al. Global economic consequences of stroke. *Stroke.* 2023;54(9):2380–2389. doi:10.1161/STROKEAHA.123.043131.
6. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581–1587.

7. Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317–1329.
8. Campbell BCV, et al. Twenty-year history of the evolution of stroke thrombolysis with intravenous alteplase to reduce long-term disability. *Stroke*. 2015;46(8):2341–2346. doi:10.1161/STROKEAHA.115.008155.
9. Campbell BCV, et al. Acute ischemic stroke care: current treatment and future directions. *Int J Stroke*. 2024;19(7):718–726. doi:10.1177/17474930241267353.
10. Gauberti M, et al. Thrombolytic strategies in the era of mechanical thrombectomy. *J Thromb Haemost*. 2021;19(7):1618–1628. doi:10.1111/jth.15336.
11. Tillett WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1933;30(6):661–663.
12. Meyer JS, Gilroy J, Barnhart MI, Johnson JF. Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism: randomized evaluation of intravenous streptokinase and anticoagulant therapy. *Neurology*. 1963;13(11):927–937.
13. Furlan AJ, Whisnant JP, Kase CS, et al. The role of cerebral angiography in acute stroke management. *Stroke*. 1985;16(3):443–450.
14. Keyt BA, Paoni NF, Refino CJ, et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(9):3670–3674.
15. Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(10):781–788.
16. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2018;378(17):1573–1582.
17. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Effect of tenecteplase versus alteplase on cerebral reperfusion and clinical outcomes in patients with large vessel occlusion ischemic stroke (EXTEND-IA TNK part 2). *JAMA*. 2020;323(13):1257–1265.
18. Campbell BCV, Mistry EA, Sharma G, et al. Tenecteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *Lancet*. 2022;400(10354):161–169.
19. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Int J Stroke*. 2023;18(2):214–226.
20. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Genentech’s TNKase (tenecteplase) for acute ischemic stroke in adults [press release]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; 2025 Mar
21. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2018.
22. Verstraete M. Third-generation thrombolytic drugs. *Am J Med*. 2000;109(1):52–58.
23. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2018;49(3):e46–e110.
24. Collen D. Coronary thrombolysis: streptokinase or recombinant tissue-type plasminogen activator? *Ann Intern Med*. 1990;112(7):529–538.

25. Wiman B, Collen D. Molecular mechanisms of urokinase action. *Semin Thromb Hemost*. 1986;12(3):207–216.
26. Pigretti SG, Alet MJ, Mamani CE, Alonzo C, Aguilar M, Alvarez HJ, Ameriso S, Andrade MG, Arcondo F, Armenteros C, Arroyo J, Beigelman R, Bonardo P, Bres Bullrich M, Cabello C, Camargo G, Camerlingo S, Cárdenas R, Cháves H, Ciardi C, et al. Consenso sobre accidente cerebrovascular isquémico agudo [Consensus on acute ischemic stroke]. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(Suppl 2):1–46.
27. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, Khalessi AA, Levy EI, Palesch YY, Prabhakaran S, Saposnik G, Saver JL, Smith EE, American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(2):581–641. doi:10.1161/STR.0000000000000086.
28. Ong CT, Wong YS, Wu CS, Su YH, Wu MS. Outcome of stroke patients receiving different doses of recombinant tissue plasminogen activator. *J Chin Med Assoc*. 2015;78(7):395–400. doi:10.1016/j.jcma.2015.01.018.
29. Warach SJ, Ranta A, Kim J, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage with tenecteplase vs alteplase in patients with acute ischemic stroke: the CERTAIN collaboration. *JAMA Neurol*. 2023;80(7):732–738. doi:10.1001/jamaneurol.2023.1449.
30. Meng X, Li S, Dai H, et al. Tenecteplase vs alteplase for patients with acute ischemic stroke: the ORIGINAL randomized clinical trial. *JAMA*. 2024;332(17):1437–1445. doi:10.1001/jama.2024.14721.
31. Albers GW, Juma M, Purdon B, et al. Tenecteplase for stroke at 4.5 to 24 hours with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2024;390(8):701–711. doi:10.1056/NEJMoa2310392.
32. Miller SE, Warach SJ. Evolving thrombolytics: from alteplase to tenecteplase. *Neurotherapeutics*. 2023;20(3):664–678. doi:10.1007/s13311-023-01391-3.
33. Warach SJ, Dula AN, Milling TJ. Tenecteplase thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2020;51(11):3440–3451. doi:10.1161/STROKEAHA.120.029749.
34. Seners P, Caroff J, Chausson N, et al. Recanalisation before thrombectomy in drip-and-ship patients treated with tenecteplase vs alteplase. *J Stroke*. 2019;21(1):105–107. doi:10.5853/jos.2018.02618.
35. Wang Y, Li Z, Zhao X, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2023;401(10377):645–654. doi:10.1016/S0140-6736(23)00204-1.
36. Parsons MW; TASTE Investigators. Tenecteplase versus alteplase for thrombolysis in patients selected by perfusion imaging within 4.5 h of onset of ischaemic stroke (TASTE): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2024;23(8):775–786. doi:10.1016/S1474-4422(24)00206-0.
37. Xiong Y, Wang L, Li G, Yang KX, Hao M, Li S, Pan Y, Wang Y. Tenecteplase versus alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of phase III randomised trials. *Stroke Vasc Neurol*. 2024;9(4):360–366. doi:10.1136/svn-2023-002396.
38. Muir KW, Ford GA, Ford I, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute stroke within 4.5 h of onset (ATTEST-2): a randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2024;23(11):1087–1096. doi:10.1016/S1474-4422(24)00377-6.

39. Zhou Y, He Y, Campbell BCV, et al. Alteplase for acute ischemic stroke between 4.5 and 24 hours: the HOPE randomized clinical trial. *JAMA*. 2025;334(9):788–797. doi:10.1001/jama.2025.12063.
40. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, Häusler KG, Hennerici M, Kemmling A, et al; WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611–622. doi:10.1056/NEJMoa1804355.
41. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11–21. doi:10.1056/NEJMoa1706442.
42. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375(9727):1695–1703. doi:10.1016/S0140-6736(10)60491-6.
43. Ouriques Martins SC, Sacks C, Hacke W, et al. Priorities to reduce the burden of stroke in Latin American countries. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):674–683. doi:10.1016/S1474-4422(19)30068-7.

Contribución de los Autores

Paul Cardozo Gil: Conceptualización, Metodología, Investigación, Redacción, Revisión y edición, Supervisión. Antonio Viruez-Soto: Investigación, Redacción – borrador original, Revisión bibliográfica. Karen Villarroel Vargas: Investigación, Redacción, Revisión bibliográfica. Aylin Limpías Heredia: Investigación, Recolección de información, Redacción. Víctor Villarroel: Supervisión, Revisión crítica del manuscrito, Edición científica. Martín Daza:

Revisión y edición final del manuscrito: Todos los autores han revisado y aprobado la versión final del manuscrito para su publicación.

Disclaimer/Publisher's Note: *The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of Meditech CyT and/or the editor(s). Meditech CyT and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.*