

## Informe rápido de Evaluación de tecnología sanitaria

Pedido de evaluación de tenecteplase para uso en pacientes con Accidente Cerebrovascular Isquémico en período de ventana como alternativa al alteplase

Autores:

Comité Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Provincia de Neuquén

Pablo Ignacio Colletti – Santiago Hasdeu – Manuel Maturano

Noviembre 2025

Email comité: [biotecnologiasneuquen@gmail.com](mailto:biotecnologiasneuquen@gmail.com)

Declaración de conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés

## Resumen Ejecutivo: Evaluación de tenecteplase vs. alteplase en ACV Isquémico en periodo de ventana

**Fecha:** Noviembre 2025

**Elaborado por:** Comité Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Neuquén

### Antecedentes y Contexto

El accidente cerebrovascular (ACV) isquémico es una causa significativa de morbimortalidad a nivel global y en la Provincia de Neuquén, donde se ha observado un aumento marcado de casos entre 2020 y 2023.

La trombólisis farmacológica dentro de las 4.5 horas posteriores al inicio de los síntomas es el tratamiento estándar en la etapa aguda. Hasta ahora, el **alteplase** es la alternativa disponible en el Formulario Terapéutico Provincial en el sistema público de Neuquén.

### Tecnología Evaluada

**tenecteplase:** Activador del plasminógeno de tercera generación, con mayor especificidad por la fibrina y vida media más prolongada (24 minutos), lo que permite su administración en bolo único.

**Comparador: alteplase,** administrado en bolo seguido de infusión continua durante una hora.

**Métodos:** Evaluación de tecnología sanitaria realizada por autores sin conflictos de interés. Se recopiló información epidemiológica local, se realizó una revisión de revisiones sistemáticas y meta-análisis incluyendo las de alta calidad. Se identificaron precios realizando un análisis de impacto presupuestario y contextualizando las compras de moléculas provistas por proveedores en posición monopólica en la Provincia. Se evaluó el impacto en la equidad. Se utilizó metodología GRADE para el análisis de evidencia, equidad y recomendaciones.

### Evidencia Clínica Relevante

**Eficacia:** tenecteplase demostró ser **no inferior** a alteplase en cuanto a mortalidad a 90 días y recuperación funcional (escala de Rankin modificada).

**Seguridad:** No se observaron diferencias significativas en el riesgo de hemorragia intracraneal sintomática u otros eventos adversos graves.

**Ventajas operativas:** Administración en bolo único, lo que potencialmente simplificaría el proceso reduciendo el uso de recursos (bombas de infusión, tiempo de enfermería). En el contexto del Sistema de Salud Pública de Neuquén esto no representaría un beneficio significativo.

### Análisis de Costos

Ambos medicamentos son producidos por el mismo laboratorio (Boehringer Ingelheim) y, en condiciones de adquisición pública, tendrían actualmente un **costo similar** por tratamiento.

Se identificó un **riesgo potencial** de modificación de precios futuros por parte del proveedor monopólico, basado en experiencias previas en contextos similares.

### Impacto en la Equidad

La incorporación de tenecteplase no generaría inequidades en el acceso.

### Conclusiones

tenecteplase es **clínicamente no inferior** a alteplase en eficacia y seguridad.

Ofrece **ventajas operativas** relativas en términos de administración.

La incorporación de tenecteplase sería equivalente y potencialmente conveniente, siempre y cuando se mantengan el precio equivalente (o inferior) al de alteplase. Ha sido demostrado que esta es una estrategia de mercado habitual de farmacéuticas que ostentan posiciones monopólicas, al ingresar con precios equivalentes a la alternativa para luego de la implementación y fidelización de prescriptores/usuarios incrementar los precios, dejando cautivo al financiador. Es altamente probable que esta conducta se repita, con perjuicios económicos para el sistema de salud.

#### Recomendación

Sólo se recomienda la **incorporación de tenecteplase** al Formulario Terapéutico Provincial, **condicionada a que el único proveedor se comprometa mediante un convenio a mantener la relación de precio actual con la tecnología alternativa alteplase.**

En caso de no lograrse dicho convenio, se recomienda continuar con el uso de alteplase.

Se recomienda el monitoreo del uso de trombolíticos para ACV permitiendo identificar diferencias según región geográfica, cobertura de salud, edad, entre otras.

## Contexto

El presente informe surge como respuesta a la solicitud recibida por parte de la Dra. Gilda Casagrande en nombre de la Red Provincial de ACV de Neuquén para evaluar la incorporación de tenecteplase en el tratamiento de pacientes con un accidente cerebrovascular isquémico.

El accidente cerebrovascular (ACV) isquémico es una causa importante de morbimortalidad. Se estima que 15 millones de personas al año tienen un accidente cerebro vascular en el mundo. Un tercio de esta cantidad fallece y un tercio queda con algún grado de discapacidad.

Las estimaciones más recientes de la carga mundial de morbilidad de 2021 sobre el accidente cerebrovascular mostraron que, entre las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), el accidente cerebrovascular sigue siendo la segunda causa principal de muerte (alrededor de 7 millones) y la tercera causa principal de muerte y discapacidad combinadas (expresadas en años de vida ajustados por discapacidad perdidos, AVAD; más de 160 millones de AVAD) en el mundo. Este es el estudio epidemiológico de ictus más completo realizado hasta la fecha en el marco del Estudio de la Carga Global de Enfermedades (GBD, por sus siglas en inglés), y demostró que el número de personas que sufren un ictus, fallecen a causa de él o viven con una discapacidad tras un ictus ha aumentado sustancialmente en todo el mundo entre 1990 y 2021: los ictus incidentes aumentaron un 70 % (IC del 95 %: 66 a 75), las muertes por ictus un 44 % (de 32 a 56) y los AVAD un 32 % (de 22 a 43). La mayor parte de la carga mundial de ictus (el 87,2 % de las muertes y el 89,4 % de los AVAD) se concentra en países de ingresos bajos y medianos bajos. El coste mundial estimado del ictus supera los 890 000 millones de dólares estadounidenses (el 0,66 % del PIB mundial) anuales y se prevé que casi se duplique para 2050.<sup>1-3</sup>

### Epidemiología local:

Por su peso epidemiológico, el ACV ha sido priorizado entre las líneas de cuidado del Plan Provincial de Salud de Neuquén 2024-2027.

Datos de la provincia de Neuquén muestran que entre el 5 a 9% de las muertes entre el año 2001 y 2023 se debieron a un ACV isquémico. En la siguiente tabla se muestran las defunciones por ACV, las defunciones totales y el cálculo del porcentaje de muertes por ACV para la Provincia de Neuquén a lo largo del mencionado período.

**LÍNEA DE BASE**

Enfermedades cerebrovasculares. AVPP, defunciones y mortalidad <sup>1</sup>						
Provincia del Neuquén. Años 2010 a 2023						
Año	AVPP		Defunciones			TBM <sup>2</sup>
	Totales	Promedio	Tempranas	Totales	% Tempranas	
2010	1024	14	73	171	42,7%	3,0
2011	1183	15	81	177	45,8%	3,0
2012	1005	13	80	174	46,0%	2,9
2013	1007	15	68	173	39,3%	2,9
2014	1166	13	91	195	46,7%	3,2
2015	1525	14	110	218	50,5%	3,5
2016	1326	14	93	182	51,1%	2,9
2017	1587	13	118	240	49,2%	3,8
2018	1668	16	106	209	50,7%	3,2
2019	1717	15	112	232	48,3%	3,5
2020	1932	14	137	227	60,4%	3,4
2021	1890	14	138	243	56,8%	3,6
2022	1870	12	157	293	53,6%	4,1
2023	1741	12	144	290	49,7%	4,1 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Años de vida potencialmente perdidos.

<sup>2</sup> Tasa bruta de mortalidad: número de personas fallecidas por enfermedad cerebrovascular como causa básica de defunción con residencia en la provincia del Neuquén durante un año cada 10000 habitantes.

<sup>3</sup> Para el año 2023 la TMB fue calculada tomando como base la población censal del año 2022 debido a que INDEC no ha proporcionado las proyecciones de población para dicho período.

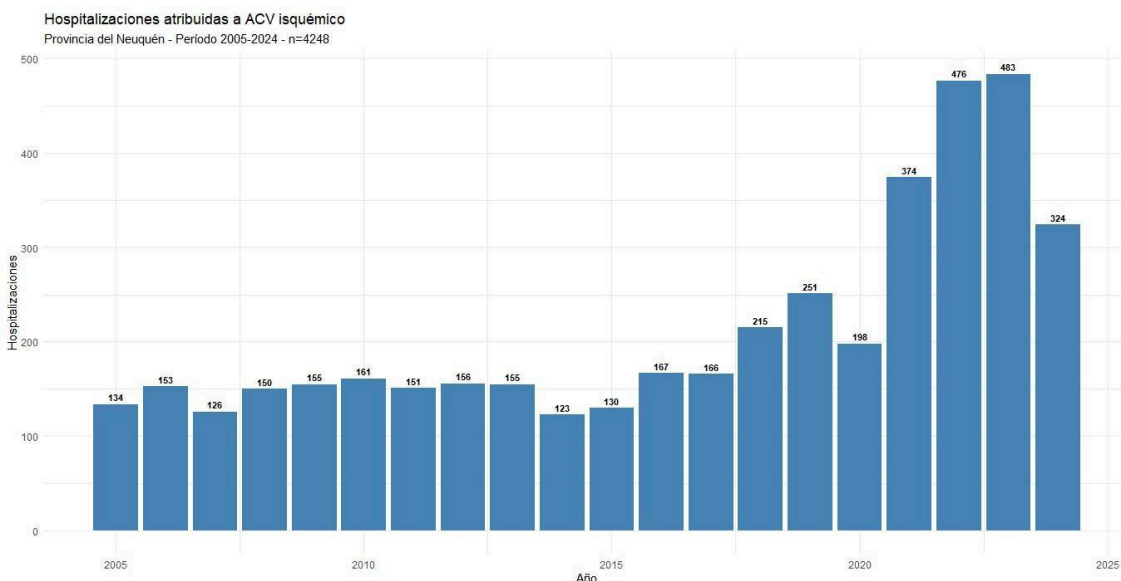
**Fuente:** elaboración propia a partir del Registro de hechos vitales, Dirección General de Gestión de la Información, Dirección Provincial de Gestión de la Información, Subsecretaría de Salud, Ministerio de Salud de la provincia del Neuquén.

A diferencia de lo observado en estadísticas nacionales, en las que la mortalidad por ACV ha ido disminuyendo en los últimos años, en la Provincia del Neuquén se constató un aumento de las defunciones atribuidas a ACV entre 2020 y 2023. Las defunciones totales por ACV en 2023 casi llegaron a duplicar las registradas en 2001, lo que refleja una carga creciente para el sistema de salud (debe considerarse que en este período se incrementó la población de Neuquén). En cuanto a la mortalidad proporcional, para el total del país la misma para ACV fue de 4,8% en 2023 en comparación con un 7,94% en la provincia.

<b>Año</b>	<b>Defunciones ACV</b>	<b>Defunciones totales</b>	<b>Mortalidad proporcional ACV (%)</b>
2001	168	2079	8.08
2002	156	2117	7.37
2003	204	2245	9.09
2004	189	2263	8.35
2005	173	2290	7.55
2006	172	2363	7.28
2007	185	2601	7.11
2008	180	2521	7.14
2009	177	2525	7.01
2010	180	2717	6.62
2011	190	2774	6.85
2012	182	2854	6.38
2013	182	2927	6.22
2014	208	3028	6.87
2015	237	3271	7.25
2016	199	3342	5.95
2017	257	3396	7.57
2018	231	3317	6.96
2019	249	3541	7.03
2020	238	4349	5.47
2021	245	5139	4.77
2022	309	4130	7.48
2023	302	3805	7.94

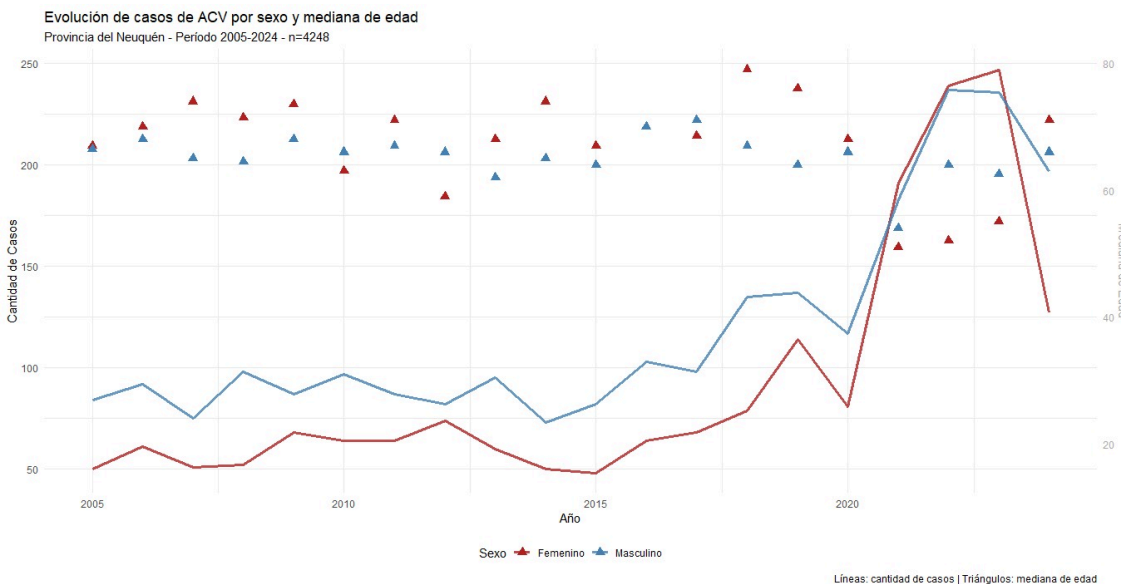
Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Dirección General de Estadísticas

En el siguiente gráfico se ilustra la cantidad de egresos hospitalarios atribuidos a ACV a lo largo del período 2005-2024. Allí se observa una tendencia en aumento con una pendiente suave hasta el año 2020; luego se aprecia un incremento marcado en los años 2021-2022-2023, que retorna en 2024 a valores similares a los de 2020.



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Dirección General de Estadísticas

En el siguiente gráfico se observan los egresos hospitalarios según sexo y edad. Nótese que en el período 2021-2023, las medianas de edad (triángulos) se reducen en forma significativa. La mediana de edad de las pacientes de sexo femenino internadas por ACV isquémico disminuyó en 10 a 15 años en dicho período.

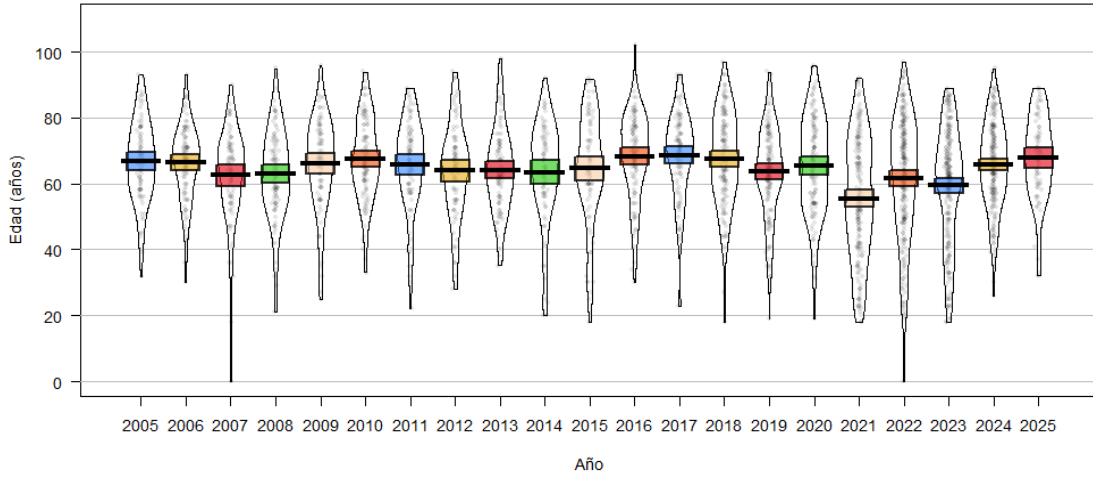


Fuente: Elaboración propia a partir de datos de la Dirección General de Estadísticas

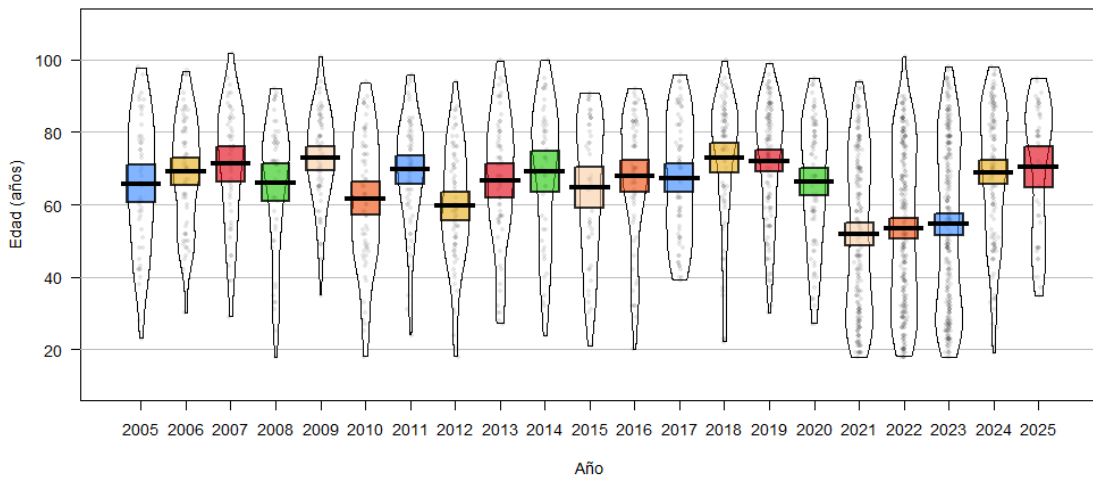
Se destacan del análisis epidemiológico local: La elevada carga de enfermedad, las diferencias en la tendencia de mortalidad por ACV entre el promedio Nacional (que tiende a disminuir) y el de Neuquén (que tiende a aumentar), el incremento en los casos y hospitalizaciones que presenta un pico en el trienio 2021-2023 y la disminución de la mediana de edad de los pacientes en dicho período, en especial de las mujeres. Esta observación, que se describe con

más detalle a partir del siguiente gráfico, amerita en nuestra opinión, un análisis detallado de posibles causas.

**Internaciones anuales por ACV isquémico en varones según edad, provincia del Neuquén**



**Internaciones anuales por ACV isquémico en mujeres según edad, provincia del Neuquén**



### Tratamiento del ACV:

Independientemente del abordaje preventivo de los factores de riesgo que pueden condicionar la aparición de un accidente cerebro vascular y del manejo de la rehabilitación posterior, el eje principal del tratamiento en la etapa aguda se basa en la trombólisis precoz<sup>5</sup>. Existen dos tipos de trombólisis, la farmacológica y la mecánica. La trombólisis farmacológica implica la administración de medicación endovenosa durante el llamado “periodo de ventana” (tiempo durante el cual el tratamiento es efectivo en restaurar la circulación y disminuir el daño neurológico). Este periodo de ventana es de 4.5 horas. La trombólisis mecánica implica un procedimiento más invasivo (angiografía, hemodinamia) y la revascularización mediante aspiración del coágulo o colocación de stent. El periodo de ventana de este último procedimiento puede ser de hasta 24 horas, dependiendo de la vasculatura que esté comprometida, pero queda restringido a los eventos que ocurren cuando las arterias grandes que están obstruidas, principalmente la arteria carótida interna (ACI) y los segmentos proximales (M1) de la arteria cerebral media (ACM); En casos muy seleccionados se puede extender a segmentos más distales de la ACM (como el M2). Los ACV en vasos más distales no son pasibles de trombólisis mecánica. Esto explica que cuando ambos procedimientos están disponibles, es mucho más frecuente la utilización de la trombólisis farmacológica que la mecánica.

### Tecnología solicitada: tenecteplase

Se ha propuesto al tenecteplase (activador del plasminógeno tisular de tercera generación, con mayor especificidad por la fibrina y mayor resistencia al inhibidor del activador del plasminógeno) como alternativa de tratamiento.

Es una proteína recombinante activadora del plasminógeno, específica para fibrina, diseñada genéticamente a partir del activador tisular de plasminógeno (t-PA) nativo, mediante modificaciones en tres sitios de la estructura proteica. Se une al componente de fibrina (principal componente del trombo o coágulo sanguíneo) y convierte selectivamente el plasminógeno en plasmina, la cual escinde enzimáticamente la matriz de fibrina, lo que provoca la disolución del trombo y la recanalización del vaso ocluido. Se metaboliza a nivel hepático y tiene una semivida de 24 minutos (5 veces más que la alteplase). Puede tener complicaciones hemorrágicas. En Argentina, se comercializa bajo la marca comercial METALYSE® (N° certificado 49938) del laboratorio Boehringer Ingelheim, en dos concentraciones (frasco ampolla de 25 mg y 50 mg). La presentación en frasco ampolla por 10.000 unidades (50 mg) de tenecteplase está aprobada para otra indicación distinta a la abordada en este informe (Infarto Agudo de Miocardio) y que excede el objetivo del mismo.

### Tecnología estándar (comparador)

El tratamiento recomendado y utilizado hasta ahora en Salud Pública de Neuquén es el alteplase (activador del plasminógeno tisular), administrado en bolo inicial seguido de goteo durante 1 hora dentro de las primeras 4.5 horas de iniciados los síntomas.

La alteplase se elimina rápidamente de la sangre circulante y se metaboliza principalmente a través del hígado. En condiciones fisiológicas, la mayor parte de la alteplase en circulación está

unida al inhibidor. La eliminación hepática de alteplasa no se ve obstaculizada por la presencia de otras proteínas, incluidos los inhibidores de alteplase. Los complejos de alteplasa y su inhibidor se eliminan como alteplasa libre. La vida media plasmática relevante,  $t_{1/2}$  alfa es de 4 - 5 minutos. Esto significa que, al cabo de 20 minutos, menos de un 10% del valor inicial está presente en el plasma. En Argentina, se comercializa bajo la marca comercial ACTILYSE® del laboratorio Boehringer Ingelheim, en una única concentración (50 mg).

La vida media corta del alteplase hace que este medicamento se deba infundir en bolo seguido de un goteo de una hora. Debe mencionarse que en la Provincia de Neuquén, hospitales de baja complejidad utilizan alteplase en infusión con bomba para trombolisis de pacientes cursando infarto agudo de miocardio. Se trata de personal entrenado y capacitado en el empleo de la medicación, no detectándose que el modo de administración de la medicación represente una barrera en su uso. Se espera que el tenecteplase se podría utilizar en hospitales de mayor complejidad, donde el personal también se encuentra adecuadamente capacitado en el uso de bombas de infusión, por lo que se especula que las ventajas operativas de tenecteplase serían marginales.

La efectividad del tratamiento trombolítico se evalúa como la mejora de diversos scores de compromiso neurológico (NIHSS, escala de Rankin modificado), aunque el objetivo final es disminuir la mortalidad. Puede tener complicaciones hemorrágicas.

En Argentina se evidencia cierta heterogeneidad en el uso de medicación trombolítica. Algunas provincias utilizan alteplase (CABA, Chubut, Tierra del Fuego) mientras que otras también usan alteplase pero han evaluado solicitudes de incorporación de tenecteplase (Tucuman, Salta). Algunas jurisdicciones tienen informes técnicos favorables y están en plan de incorporar tenecteplase (Santa Fe, Mendoza) y en Provincia de Buenos Aires ya se realiza compra centralizada de tenecteplase.

## Métodos

Se elaboraron preguntas de investigación en formato PICO

- ¿En pacientes cursando un accidente cerebro vascular isquémico en ventana, es el tenecteplase más efectivo que el alteplase en lograr mejores scores funcionales (disminuir secuelas)?
- ¿En pacientes cursando un accidente cerebro vascular isquémico en ventana, es el tenecteplase más efectivo que el alteplase en disminuir la mortalidad?
- ¿En pacientes cursando un accidente cerebro vascular isquémico en ventana, es el tenecteplase más económico que el alteplase?
- ¿Cuál es el potencial impacto en la equidad de incorporar el tenecteplase en pacientes cursando un accidente cerebro vascular isquémico en ventana en el contexto del sistema de salud de Neuquén?
- ¿En pacientes cursando un accidente cerebro vascular isquémico en ventana, es el tenecteplase más conveniente que el alteplase en el contexto del sistema de salud de Neuquén?

Se procedió a realizar una búsqueda bibliográfica para responder a las mencionadas preguntas.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), Revisiones sistemáticas (RS), y Metaanálisis en bases de datos como: Pubmed, Cochrane, Epistemonikos. La búsqueda principal fue dirigida como una revisión paraguas (umbrella review) orientada hacia revisiones sistemáticas y meta-análisis<sup>4</sup>. Secundariamente se buscaron ECA publicados con posterioridad a la fecha de publicación de las Revisiones Sistemáticas con calidad adecuada que se seleccionaron. Las búsquedas se realizaron en idioma inglés, portugués y español. Los términos de búsqueda utilizados fueron: “tenecteplase”, “tenecteplasa”, “alteplase”, “alteplasa”, “acute ischemic stroke”, “accidente cerebrovascular isquémico”, “ACV isquémico”. Las mismas se utilizaron individualmente y combinadas con operadores booleanos. Además, se realizó búsqueda de guías clínicas, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas (EE) y políticas de cobertura en bases de datos de agencias y redes de ETS como: RedArets, Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica- CONETEC-Argentina, Instituto de Eficiencia Clínica y Sanitaria- IECS-Argentina. Las fuentes internacionales consultadas: NICE, Red Española de ETS- RedETS, RedETSA. Se consultaron también bases de datos de agencias regulatorias: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica- ANMAT, Food and Drug Administration-FDA, European Medicines Agency- EMA, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios- AEMPS. Siguiendo las herramientas PRISMA y CONSORT, se realizó una valoración crítica de la evidencia seleccionada. Se procedió a la recopilación y análisis de los resultados provenientes de metaanálisis o revisión sistemática más completa disponible. Se analizó el nivel de certeza de cada desenlace mediante el método GRADE. Finalmente se estimó el costo del tratamiento, y se valoró el impacto en la equidad siguiendo la lista de chequeo GRADE y el impacto potencial en la organización del sistema de salud y en salud pública.<sup>5</sup>

### Resultados de la búsqueda bibliográfica

En una revisión de revisiones, se encontraron y seleccionaron 5 revisiones sistemáticas y metaanálisis (filtro de búsqueda: últimos 5 años). Diversos ECAs fueron encontrados y desestimados de ser analizados por encontrarse incluidos en los metaanálisis o revisiones sistemáticas seleccionadas. Entre las revisiones sistemáticas identificadas, al aplicar criterios de calidad metodológica se seleccionaron las siguientes revisiones sistemáticas:

- Hagag AM, 2025
- Wu, N., 2024
- Palaiodimou L, 2024
- Abuelazm M, 2023
- Potla N, 2022

Descripción de las Revisiones Sistemáticas incluidas:

Hagag AM, Kormod ME, Ads ME, El-Refaay MA, Abozaid OM, Ghanem OA, Yasser M, Abdelmoaty KM, Khedr AM, Albers GW. tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res. 2025 Aug 8;30(1):726. doi: 10.1186/s40001-025-02983-9. PMID: 40775658; PMCID: PMC12333306.

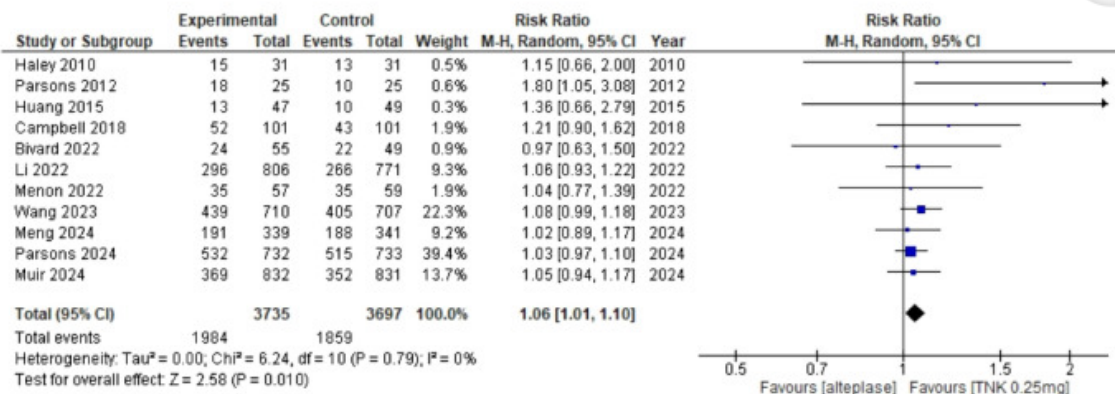
Los autores realizaron una revisión sistemática que incluyó 13 ECAs con un total de 9053 pacientes. Los estudios compararon ambas drogas y midieron la mejoría del score NIHSS como medida de respuesta y eficacia, así como también la mortalidad. Se evaluó la incidencia de efectos adversos (hemorragia intracraneal sintomática) y la mortalidad a los 3 meses.

La mayoría de los estudios evaluados utilizó una dosis de tenecteplase de 0.25 mg/kg y todos usaron la misma dosis de alteplase (0.9 mg/kg), 10% en bolo inicial seguido de una infusión de una hora.

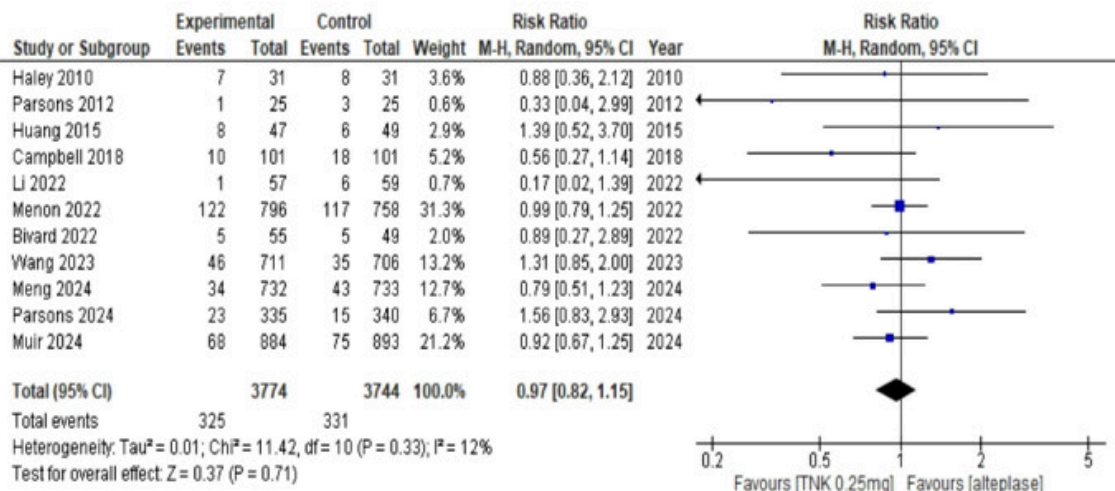
Resultados:

En los siguientes gráficos se ilustran los resultados para eficacia y seguridad, incluyendo Estado Funcional Excelente (mRS 0-1 a los 90 días), muerte a los 90 días, hemorragia intracraneal.

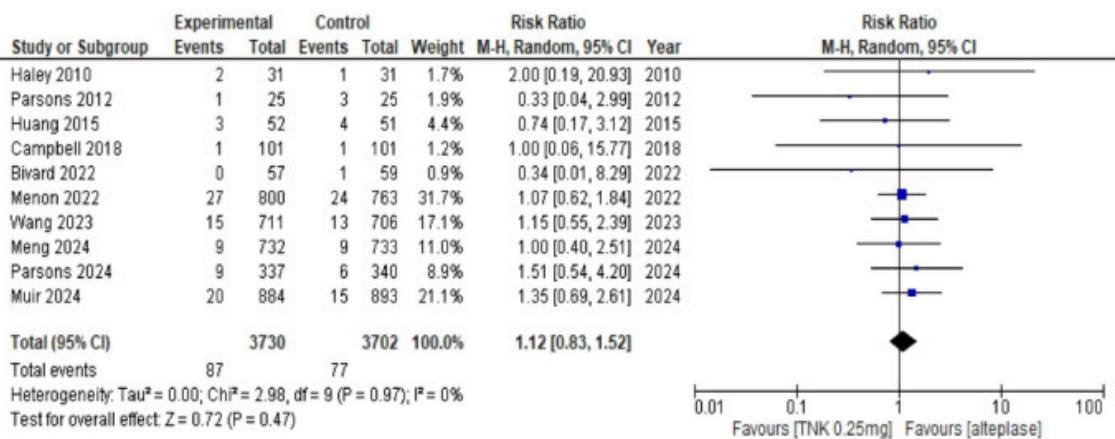
a. Excellent functional outcomes (mRS 0-1 at 90 days)



b. Death at 90 days



c. Symptomatic intracranial hemorrhage



No hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad a los 90 días (RR 0.97 IC95% 0.82-1.15). Ambas medicaciones fueron igualmente seguras (no hay diferencia en la incidencia de hemorragia intracraneal sintomática [RR 1.12 IC95% 0.83-1.52]). Existe una mejora

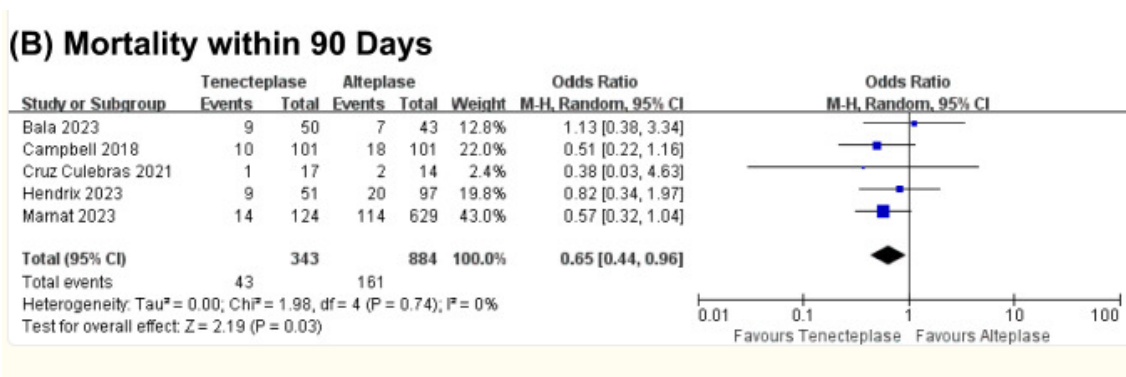
estadísticamente significativa, aunque clínicamente modesta, en la escala de Rankin (mRS, que da cuenta de la discapacidad neurológica del paciente) [RR 1.06 IC95% 1.01-1.10]. Debe mencionarse que la exclusión del trabajo de Parsons de este último análisis mejora la heterogeneidad.

Wu N, Doepfner TR, Hermann DM, Gronewold J. Efficacy and safety of intravenous tenecteplase compared to alteplase before mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Neurol.* 2024 Jul;271(7):3928-3941. doi: 10.1007/s00415-024-12445-7. Epub 2024 May 23. PMID: 38782799; PMCID: PMC11233346.

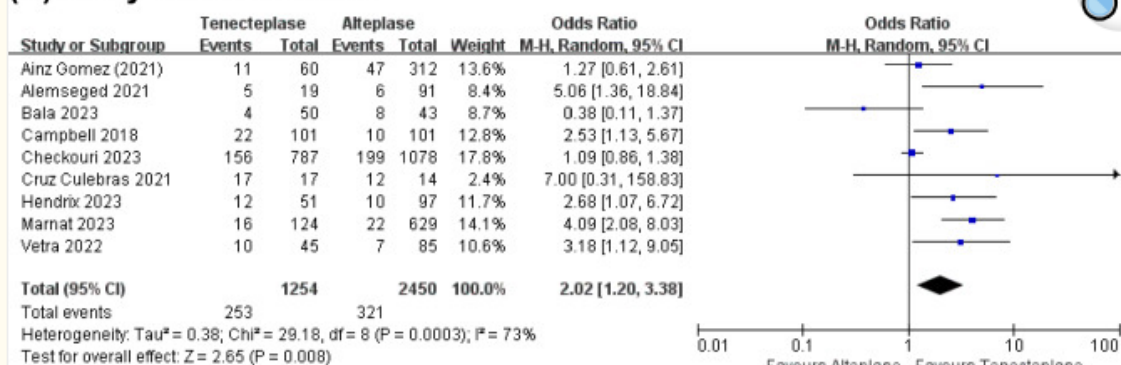
En esta otra revisión sistemática, se incluyeron diez estudios, con 2456 pacientes recibiendo alteplase en dosis estándar y 1266 recibiendo tenecteplase a 0,25 mg/kg. Pacientes tratados con tenecteplase tuvieron tasas similares de scores de independencia funcional a los 90 días (Escala Rankin 0-2) (OR 1.13, IC95% 0.87–1.46,  $p = 0.37$ ). Cinco estudios evaluaron mortalidad a los 90 días, encontrando menores tasas de mortalidad en el grupo tenecteplase (OR 0.65, IC 95% 0.44–0.96,  $p = 0.03$ ). Los pacientes que recibieron tenecteplase tuvieron tasas estadísticamente significativas de recanalización temprana (20.2% vs 13.1% - OR 2.02, IC95% 1.20–3.38,  $p = 0.008$ ) sin aumento de riesgo de hemorragia intracerebral sintomática (OR 1.06, IC 95% 0.64–1.76,  $p = 0.82$ ) o hemorragia intracerebral (OR 1.21, IC95% 0.66–2.25,  $p = 0.54$ ).

Resultados:

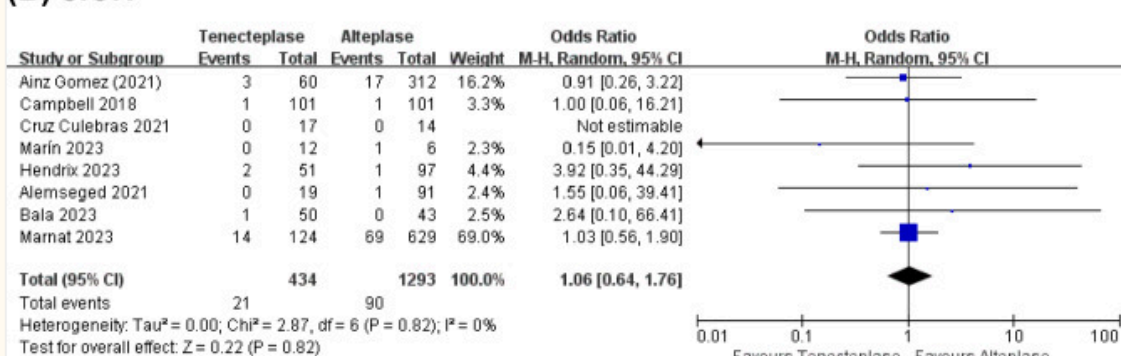
En los siguientes gráficos se ilustran los resultados para eficacia y seguridad, incluyendo muerte a los 90 días, recanalización temprana, hemorragia intracraneal sintomática y hemorragia intracraneal.



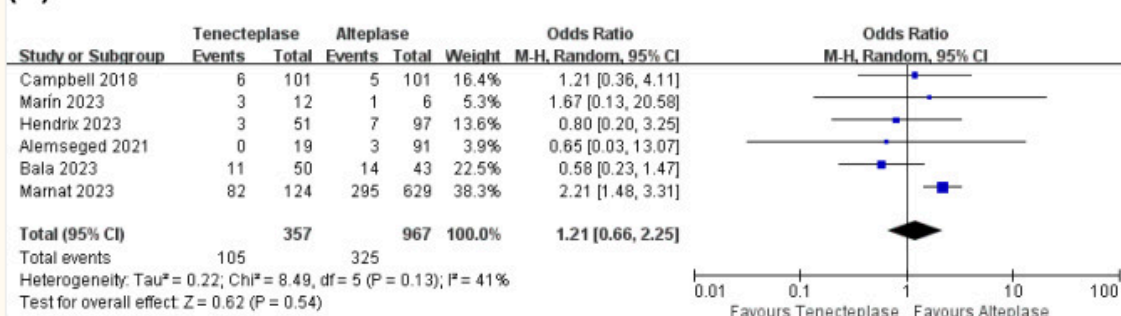
### (A) Early Recanalization



### (B) sICH



### (C) ICH



Palaiodimou L, Katsanos AH, Turc G, Asimakopoulos AG, Mavridis D, Schellinger PD, Theodorou A, Lemmens R, Sacco S, Safouris A, Katan M, Sarraj A, Fischer U, Tsvigoulis G. tenecteplase vs alteplase in Acute Ischemic Stroke Within 4.5 Hours: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Neurology*. 2024 Nov 12;103(9):e209903. doi: 10.1212/WNL.000000000209903. Epub 2024 Oct 16. PMID: 39413337.

En esta revisión sistemática, se incluyeron 11 ECAs con 3788 pacientes tratados con tenecteplase y 3757 pacientes tratados con alteplase. tenecteplase tuvo una pequeña mayor chance de lograr un excelente estado funcional (Rankin 0-1) (RR 1.05, 95% CI 1.01–1.10;  $p = 0.012$ ;  $I^2 = 0\%$ ; risk difference 2.95%; 95% CI 0.76%–5.14%;  $p = 0.008$ ;  $I^2 = 0\%$ ) y menor

discapacidad a los tres meses (OR 1.10, 95% CI 1.01–1.19;  $p = 0.034$ ;  $I^2 = 0\%$ ) comparado contra alteplase. No hubo diferencia en cuanto a lograr un buen estado funcional (Rankin 0-2) (RR 1.03, 95% CI 0.99–1.07;  $p = 0.142$ ;  $I^2 = 28\%$ ). Tampoco hubo diferencias en la incidencia de hemorragia intracerebral sintomática (RR 1.12, 95% CI 0.83–1.53;  $p = 0.456$ ;  $I^2 = 0\%$ ) o la mortalidad a los 3 meses (RR 0.97, 95% CI 0.82–1.15;  $p = 0.727$ ;  $I^2 = 12\%$ ).

Abuelazm M, Seri AR, Awad AK, Ahmad U, Mahmoud A, Albazee E, Kambalapalli S, Abdelazeem B. 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. *J Thromb Thrombolysis*. 2023 Feb;55(2):322-338. doi: 10.1007/s11239-022-02730-5. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36449231; PMCID: PMC10011306.

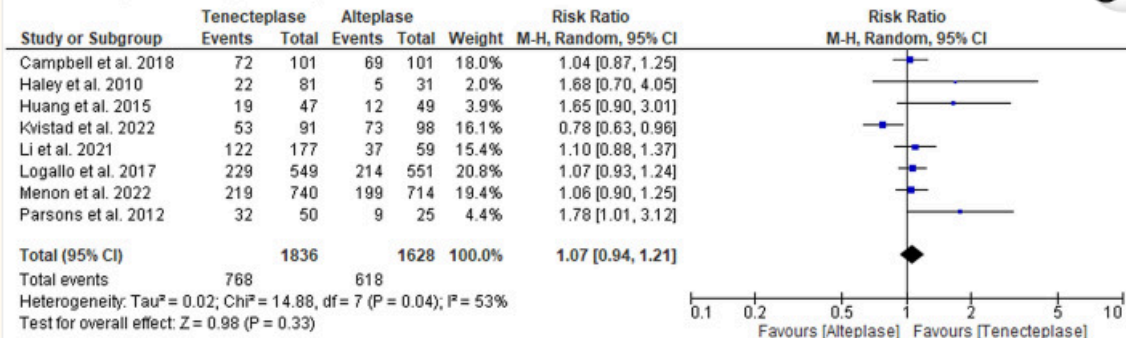
Los autores realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de 9 ECAs con 3707 pacientes cursando ACV isquémico randomizados a recibir tenecteplase o alteplase.

El tenecteplase logró mayor recanalización completa (RR: 1.27 IC 95% 1.02, 1.57,  $P = 0.03$ ) pero no mostró diferencias en la mejora neurológica temprana (RR: 1.07 IC 95% 0.94, 1.21,  $P = 0.33$ ). En este último resultado hubo heterogeneidad, que se resolvió excluyendo uno de los artículos, luego de lo cual el grupo que recibió tenecteplase logró mejor mejoría neurológica temprana (RR: 1.09 IC95% 1.01, 1.19,  $P = 0.04$ ). Tampoco mostró diferencias en la tasa de lograr una recuperación neurológica excelente (RR: 1.03 IC 95% 0.96, 1.10,  $P = 0.42$ ). Tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad (RR: 0.99 IC 95% 0.82, 1.18,  $P = 0.88$ ), incidencia de hemorragia intracraneal (RR: 1.00 IC 95% 0.85, 1.18,  $P = 0.99$ ), o hemorragia parenquimatosa (RR: 1.13 IC 95% 0.83, 1.54,  $P = 0.44$ ).

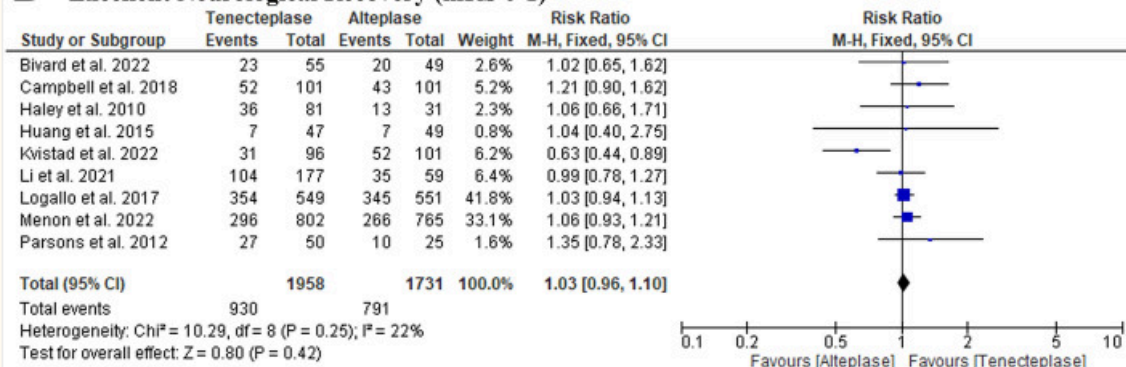
Resultados:

En los siguientes gráficos se ilustran los resultados para eficacia y seguridad, incluyendo mejoría neurológica temprana, recuperación neurológica excelente mRS 0-1 y mortalidad por todas las causas.

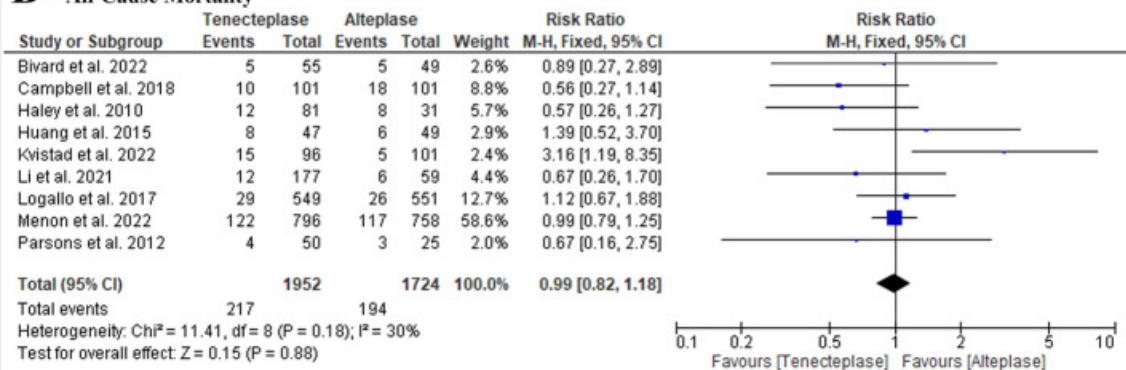
### A- Early Neurological Improvement



### B- Excellent Neurological Recovery (mRS 0-1)



### B- All-Cause Mortality



El mayor sesgo potencial de los estudios incluidos en la revisión estuvo dado por el insuficiente cegamiento de pacientes y personal tratante.

Potla N, Ganti L. tenecteplase vs. alteplase for acute ischemic stroke: a systematic review. Int J Emerg Med. 2022 Jan 4;15(1):1. doi: 10.1186/s12245-021-00399-w. PMID: 34983359; PMCID: PMC8903524.

Los autores realizaron una revisión sistemática, sin realizar metaanálisis, que analizó 6 ECAs que incluyeron un total de 782 pacientes tratados con tenecteplase y 727 pacientes tratados con alteplase.

Cuatro ECAs incluidos encontraron diferencias insignificantes en la incidencia de hemorragia intracraneal, aunque debe mencionarse la variabilidad en las dosis de tenecteplase utilizadas (0.4 mg/kg y 0.25 mg/kg).

Dos ECAs midieron la escala de Rankin modificada a los 90 días (mRS) sin hallar diferencias significativas entre el uso de tenecteplase y alteplase en lograr puntuaciones de 0 – 1.

Tres ECAs mencionaron que tenecteplase logró mejores tasas de reperusión comparados contra alteplase.

No fue objetivo de esta revisión sistemática evaluar mortalidad. Cinco de los seis ECAs están incluidos en revisiones sistemáticas y metaanálisis previamente evaluados en este informe y considerados para la evaluación de este outcome en esos estudios secundarios.

#### Resumen de Hallazgos

**Tabla 1. Resumen de la evidencia: tenecteplase vs. alteplase en el tratamiento del Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo**

Desenlace	Certeza de la Evidencia (GRADE)	Resultado (Resumen de Metaanálisis)	Interpretación y Comentarios
<b>Mortalidad a 90 días</b>	Moderada ⊕⊕⊕○	<b>RR 0.97</b> (IC 95%: 0.82 a 1.15)	No se observa una diferencia estadísticamente significativa entre tenecteplase y alteplase.
<b>Estado Funcional Excelente (mRS 0-1) a 90 días</b>	Moderada ⊕⊕⊕○	<b>RR 1.05</b> (IC 95%: 1.01 a 1.10)	Beneficio pequeño pero estadísticamente significativo a favor de tenecteplase.
<b>Estado Funcional Favorable (mRS 0-2) a 90 días</b>	Baja ⊕⊕○○	<b>RR 1.03</b> (IC 95%: 0.99 a 1.07)	No se observa una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos.

<b>Hemorragia Intracraneal Sintomática</b>	Moderada ⊕⊕⊕○	<b>RR 1.12</b> (IC 95%: 0.83 a 1.53)	Los perfiles de seguridad son similares, sin diferencias significativas.
<b>Recanalización Temprana</b>	Moderada ⊕⊕⊕○	<b>OR 2.02</b> (IC 95%: 1.20 a 3.38)	La tenecteplase muestra una probabilidad significativamente mayor de lograr la recanalización temprana.
<b>Mejora Neurológica Temprana (NIHSS)</b>	Baja ⊕⊕○○	<b>RR 1.09</b> (IC 95%: 1.01 a 1.19)	Posible mejora neurológica leve con tenecteplase, aunque la evidencia es menos sólida.

**Leyenda:** mRS: Escala de Rankin modificada.

Resulta de interés que el beneficio observado para el subgrupo que logró un excelente estado funcional (mRS 0-1) no se vió reflejado en mejoría en mRS 0-2 ni en la mortalidad ni el estado neurológico global. Si el fármaco mejora la evolución clínica comparado contra alteplase, sería esperable que mejore en los diferentes escenarios y puntos finales y no solamente en uno de ellos. También es de destacar las diferencias en los artículos seleccionados por diversas revisiones sistemáticas y la heterogeneidad en algunos de los resultados (por ejemplo, una de ellas -Wu et al- que incluye menos estudios, encuentra una mejoría en el estado funcional excelente y en la mortalidad), mientras que otras revisiones sistemáticas -Abuelazm et al- incluyen mayor cantidad de estudios y no encuentran diferencias en estos dos puntos finales.

#### Potencial impacto en la Equidad

¿Existe algún subgrupo que podría estar en desventaja en relación al problema planteado? NO

¿Existe la posibilidad de diferencias en la efectividad relativa entre algún subgrupo de pacientes? NO

¿Existe alguna condición basal diferencial que afecte la efectividad de la terapéutica planteada? NO

¿Existen consideraciones para el personal de salud para asegurarse de disminuir la inequidad en el acceso a la terapéutica? NO

La aplicación de tenecteplase en lugar de alteplase no impide generar inequidades en el acceso ni en la asignación de recursos por parte del Sistema de Salud Pública de la Provincia de Neuquén con los precios actuales.

Actualmente no se cuenta con un registro ni monitoreo del uso de trombolíticos para ACV que permita identificar diferencias según región geográfica, cobertura de salud, edad, entre otras. Esto resulta fundamental para poder identificar en forma temprana potenciales inequidades relacionadas con los determinantes sociales de la salud, e implementar medidas correctivas precoces.

#### Costos (Valores Kairos 1/10/25)

Las únicas presentaciones de ambos fármacos disponibles en nuestro país son producidas por el mismo laboratorio (Boehringer Ingelheim).

Alteplase (Actilyse<sup>®</sup>) Frasco ampolla x 50 mg x 2 ☒ \$ 8.300.732.35

Tenecteplase (Metalyse<sup>®</sup>) Frasco ampolla x 25 mg ☒ \$ 8.300.732.35

Tenecteplase (Metalyse<sup>®</sup>) Vial liofilizado x 50 mg + 1 vial solvente ☒ \$ 8.715.768.96

El último valor de alteplase licitado en Salud Pública data de Noviembre/25 y era aproximadamente la mitad del valor de venta al público obtenido en la búsqueda vía Kairos (\$ 5.128.060). Al momento de realización de este informe, se estima que se podría conseguir tenecteplase a igual costo que el alteplase

La dosis de Alteplase es de 0.9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg. Suelen usarse dos frascos ampollas por paciente.

La dosis de tenecteplase es de 0.25 mg/kg. Un frasco ampolla alcanza para un tratamiento.

Ambos esquemas terapéuticos tendrían el mismo costo. Debe mencionarse el probable ahorro de tiempo de personal e insumos necesarios para administración de medicación en el caso de utilizar tenecteplase por sobre alteplase (infusión en bolo vs infusión con bomba durante 60 minutos). Este ahorro es de importancia relativa, ya que la provincia cuenta con bombas de infusión y guías específicas para las mismas, en diferentes niveles de complejidad. Por otro lado, la diferencia de tiempos de infusión no ha demostrado traducirse en diferencias en el impacto clínico.

El solicitante estima un uso de 80 tratamientos individuales / año. Debe mencionarse que la estimación no está basada en un adecuado registro de los procedimientos realizados en los últimos años, desconociendo el solicitante la frecuencia real y la tendencia de los mismos. Tampoco se cuenta con información desagregada por hospital donde se administra el trombolítico, lo que dificulta identificar problemas, dirigir auditorías, y refleja una importante oportunidad de mejora para la gestión de este problema de salud priorizado.

### Experiencia ante incorporaciones con único oferente y proveedores monopólicos

Se menciona la preocupación ante situaciones similares de incorporación de nuevas tecnologías que presentan ventajas comparativas menores (por ejemplo, presentaciones subcutáneas de medicaciones previamente endovenosas) ante oferentes únicos en posición monopólica. En experiencias recientes de la Subsecretaría de Salud de Neuquén, los laboratorios en posición monopólica inicialmente ingresan con un precio similar al competidor, por lo cual se incorpora la nueva tecnología. Una vez implementado el nuevo medicamento, con usuarios, prescriptores, enfermeros y farmacéuticos acostumbrados, aumentan los precios marcadamente. Esta estrategia busca reducir el precio como barrera de ingreso, luego fidelizar a los potenciales implicados con la nueva tecnología, para luego de un tiempo incrementar los costos para maximizar ganancias. A modo de ejemplo, se ilustra lo que ocurrió en 2025 con el medicamento Trastuzumab. Este fármaco utilizado en Neuquén para tratamiento de cierto tipo de cáncer de mama se utilizaba en forma endovenosa, requiriendo concurrir a oncología, preparación en campana, e infusión parenteral. Al aparecer en el mercado una forma subcutánea, con el mismo precio, se optó por el cambio valorando los beneficios para todos los implicados. Luego de unos meses, el proveedor que era un laboratorio con posición monopólica, incrementó los precios en forma muy significativa. Tuvo que realizarse un trabajo dificultoso para convencer a los implicados, incluyendo oncólogos, farmacéuticos, enfermeros y pacientes, que la diferencia de costos era tan elevada (e injustificada) que la Provincia debía volver a la forma farmacéutica endovenosa. En dicho caso testigo, la nueva tecnología pasó de costar lo mismo que la tecnología alternativa, a costar 4 veces más, con un incremento de costo de adquisición superior al 300%.

El caso de tenecteplase y alteplase muestra una posición monopólica aún más desventajosa para nuestro sistema de salud, ya que el mismo proveedor es el único que ofrece tanto la tecnología solicitada, como el comparador actualmente utilizado. De ese modo podría modificar los costos de ambos medicamentos, o solo uno de ellos, sin preocuparse por la competencia. La baja escala que representa nuestro sistema de salud nos pone en una posición de debilidad para negociar precios.

Basado en estas conductas habituales de los proveedores monopólicos, podría ser razonable aguardar la llegada al país de una presentación genérica de tenecteplase, lo que podría estimular la competencia con reducciones de precios, o al menos evitando estos incrementos excesivos. Otra alternativa podría ser la incorporación de compra de tenecteplase a través del Fondo Rotatorio de la OPS, quienes a través de una importante escala, logran reducciones de precio significativas.

### Conclusiones

Tenecteplase demostró ser no-inferior a alteplase en la reducción de mortalidad a 90 días.

Tenecteplase podría tener una mejor recuperación de las escalas de discapacidad a los 90 días, pero esto solo se observó para uno de los subgrupos de severidad y no para todos.

En las revisiones sistemáticas revisadas no se identifican diferencias en aspectos de seguridad entre ambas medicaciones.

Tenecteplase presenta una potencial ventaja operativa de administración más simple (bolo de tenecteplase vs bolo seguido de infusión con bomba en una hora de alteplase). Sin embargo, en el contexto del sistema de salud de Neuquén, donde todos los hospitales y sistemas de ambulancias cuentan con bombas de infusión, y el personal de enfermería y médico está capacitado y acostumbrado al uso de medicación endovenosa por bomba de infusión, esta ventaja sería de importancia clínica relativa.

### Recomendaciones

Sólo se recomienda la **incorporación de tenecteplase** al Formulario Terapéutico Provincial, **condicionada a que el único proveedor se comprometa mediante un convenio a mantener la relación de precio actual con la tecnología alternativa alteplase.**

En caso de no lograrse dicho convenio, se recomienda continuar con el uso de alteplase.

Se recomienda el monitoreo del uso de trombolíticos para ACV permitiendo identificar diferencias según región geográfica, cobertura de salud, edad, entre otras.

## Bibliografía:

1. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol* 2024; 23: 973–1003.
2. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins SO, Pandian J, Lindsay P, F Grupper M, Rautalin I. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *Int J Stroke*. 2025 Feb;20(2):132-144. doi: 10.1177/17474930241308142. Epub 2025 Jan 3. PMID: 39635884; PMCID: PMC11786524.
3. Feigin VL, Owolabi MO, on behalf of the World Stroke Organization–Lancet Neurology Commission Stroke Collaboration Group. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization–Lancet Neurology Commission. *Lancet Neurol* 2023; 22: 1160–1206.
4. Belbasis, L., Bellou, V., & Ioannidis, J. P. (2022). Conducting umbrella reviews. *BMJ medicine*, 1(1), e000071.
5. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management NICE guideline Published: 1 May 2019 Last updated: 13 April 2022 [www.nice.org.uk/guidance/ng128](http://www.nice.org.uk/guidance/ng128)
6. Welch, V. A., Akl, E. A., Pottie, K., Ansari, M. T., Briel, M., Christensen, R., ... & Tugwell, P. (2017). GRADE equity guidelines 3: considering health equity in GRADE guideline development: rating the certainty of synthesized evidence. *Journal of clinical epidemiology*, 90, 76-83.
7. Hagag AM, Kormod ME, Ads ME, El-Refaay MA, Abozaid OM, Ghanem OA, Yasser M, Abdelmoaty KM, Khedr AM, Albers GW. tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2025 Aug 8;30(1):726.

8. Wu N, Doepner TR, Hermann DM, Gronewold J. Efficacy and safety of intravenous tenecteplase compared to alteplase before mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: a meta-analysis. *J Neurol.* 2024 Jul;271(7):3928-3941.
  
9. Palaiodimou L, Katsanos AH, Turc G, Asimakopoulos AG, Mavridis D, Schellinger PD, Theodorou A, Lemmens R, Sacco S, Safouris A, Katan M, Sarraj A, Fischer U, Tsvigoulis G. tenecteplase vs alteplase in Acute Ischemic Stroke Within 4.5 Hours: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Neurology.* 2024 Nov 12;103(9):e209903.
  
10. Abuelazm M, Seri AR, Awad AK, Ahmad U, Mahmoud A, Albazee E, Kambalapalli S, Abdelazeem B. 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. *J Thromb Thrombolysis.* 2023 Feb;55(2):322-338. doi: 10.1007/s11239-022-02730-5.
  
11. Potla N, Ganti L. tenecteplase vs. alteplase for acute ischemic stroke: a systematic review. *Int J Emerg Med.* 2022 Jan 4;15(1):1. doi: 10.1186/s12245-021-00399-w.