

Comparación entre tenecteplase y alteplase en la trombolisis intravenosa del ataque cerebrovascular isquémico

Comparison between tenecteplase and alteplase in intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke

Comparaçãõ entre tenecteplase e alteplase na trombólise intravenosa do acidente vascular cerebral isquêmico

Inés Rodríguez¹, Pedro Grille², Alberto Deicas³

Resumen

Introducción: la trombolisis intravenosa es parte fundamental del tratamiento agudo de los pacientes que sufren un ataque cerebrovascular (ACV) isquémico. Existe un interés creciente en la utilización de tenecteplase como alternativa trombolítica a alteplase. El objetivo del presente trabajo es comparar la efectividad clínica de tenecteplase respecto a alteplase en la trombolisis intravenosa del ACV isquémico.

Método: estudio de cohorte, bispectivo y unicéntrico, de todos los pacientes ingresados con ACV isquémico y que recibieron trombolíticos intravenosos, desde 2019 a 2022. Se compararon prospectivamente los pacientes tratados con tenecteplase con aquellos tratados con alteplase como control histórico. Se realizó test de chi cuadrado o exacto de Fisher para la asociación de variables categóricas y prueba de Wilcoxon para la comparación de medianas. Se consideró significativo un valor p menor de 0,05.

Resultados: se incluyeron 69 pacientes (33 recibieron alteplase y 36 tenecteplase). La mediana de la escala de NIHSS fue de 11 (RIC 8-18) y del tiempo inicio de síntomas-aguja de 160 minutos (RIC 120-208). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los puntajes de las escalas de coma de Glasgow y NIHSS al egreso hospitalario, así como en la escala de Rankin modificada (mRS) 0-2 y mortalidad a los seis meses, entre los dos grupos de pacientes. Tampoco hubo diferencias en las complicaciones hemorrágicas intracraneanas entre ambos grupos (13,9% para tenecteplase y 12,1% para alteplase).

Conclusiones: se presenta el primer estudio acerca del tema en nuestro medio. En concordancia con los recientes ensayos internacionales, el presente trabajo no mostró diferencias significativas en los resultados clínicos de los pacientes tratados con tenecteplase o alteplase. El tenecteplase podría ser una alternativa razonable a alteplase como terapia trombolítica en el ACV isquémico, con una buena relación costo-beneficio y forma de implementación más sencilla. Se necesitan estudios aleatorizados y con un mayor número de pacientes.

Palabras clave:

Accidente cerebrovascular
Terapia trombolítica
Alteplasa
Tenecteplasa

Key words:

Stroke
Thrombolytic therapy
Alteplase
Tenecteplase

Palavras chave:

Acidente vascular cerebral
Terapia trombolítica
Alteplase
Tenecteplase

1. Médica residente de Medicina Intensiva, CASMU- IAMPP. Montevideo, Uruguay.

2. Médico intensivista. CASMU-IAMPP. Montevideo, Uruguay.

3. Médico jefe de Medicina Intensiva, CASMU-IAMPP. Montevideo, Uruguay.

Unidad de Cuidados Intensivos. CASMU-IAMPP. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Pedro Grille. Correo electrónico: grillepm@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

El presente trabajo no cuenta con ninguna fuente de financiación.

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio no se encuentra disponible.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional de CASMU IAMPP.

Recibido: 5/12/23

Aprobado: 15/4/24

Creative Commons - Attribution 4.0 International - CC BY 4.0

Introducción

A pesar de los avances en su manejo, el ataque cerebrovascular (ACV) isquémico constituye una de las causas principales de mortalidad y discapacidad a nivel mundial. En nuestro país las enfermedades del sistema circulatorio son la primera causa de muerte⁽¹⁾.

Desde la década de 1990 la trombolisis intravenosa ha sido parte fundamental del tratamiento agudo de los pacientes que sufren un ataque cerebrovascular ACV isquémico^(2,3). Alteplase es el fármaco trombolítico intravenoso de elección para los pacientes que se presentan con ACV isquémico en la etapa aguda. Existe un interés creciente en la utilización de tenecteplase como alternativa trombolítica, debido a algunas propiedades farmacológicas distintivas. Se trata de un fármaco genéticamente modificado del alteplase que le confiere mayor especificidad por la fibrina, mayor resistencia al inhibidor del activador de plasminogeno con una vida media seis veces mayor y una administración en bolo en lugar de infusión intravenosa⁽⁴⁾. En este sentido, en los últimos años se han publicado varios trabajos clínicos randomizados que han mostrado la no inferioridad de tenecteplase en relación con alteplase para el tratamiento del ACV isquémico⁽⁵⁻⁸⁾. Finalmente, las guías europeas de ACV isquémico publicadas recientemente recomiendan tenecteplase como una alternativa efectiva y segura a alteplase para la trombolisis en el ACV isquémico⁽⁹⁾.

El objetivo del presente trabajo es comparar la efectividad clínica de la utilización de tenecteplase respecto a alteplase como fármaco trombolítico intravenoso en el tratamiento del ACV isquémico en la etapa aguda.

Pacientes y método

Se realizó un estudio de cohorte, bispectivo y unicéntrico, en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de CASMU-IAMPP, centro de salud del sector privado de Uruguay, desde enero de 2019 a marzo de 2022. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética institucional. Se obtuvo el consentimiento informado por parte de los pacientes o familiares correspondientes.

Se incluyeron todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de ACV isquémico en los que se realizó tratamiento trombolítico intravenoso. Nuestra institución decidió un cambio en el fármaco trombolítico para el ACV isquémico pasando de alteplase a tenecteplase en setiembre de 2020. Utilizamos este cambio como una oportunidad para nuestro estudio, incluyendo prospectivamente a todos los pacientes con ACV isquémico que recibieron tenecteplase en forma posterior a dicha fecha y, retrospectivamente, a aquellos en los que se realizó alteplase como control histórico.

Los pacientes fueron tratados de acuerdo al protocolo institucional del manejo del ACV isquémico, que re-

coge los principios clínicos establecidos en el Protocolo Nacional de ACV del Ministerio de Salud Pública de Uruguay y en las guías internacionales sobre el tema. En los casos en que se utilizó alteplase, se administró en forma intravenosa a una dosis de 0,9 mg/kg (dosis máxima 90 mg), con el 10% de la dosis administrada como bolo y el resto durante una hora en infusión continua. Tenecteplase se administró como un bolo intravenoso único durante 5 a 10 segundos a una dosis de 0,25 mg/kg de peso corporal (dosis máxima 25 mg)^(9,10).

Las variables consignadas fueron: edad, sexo, puntuación de escala de coma de Glasgow (GCS) al ingreso, tiempos de inicio de síntomas-aguja (inicio de trombolisis intravenosa) y puerta-aguja, puntuación de la escala del National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) al ingreso y egreso, complicaciones hemorrágicas, así como estado neurológico al egreso de la UCI y a los seis meses mediante la escala de Rankin modificada (mRS). La evaluación de mRS fue realizada en forma presencial y "ciega", esto es, por un operador que desconocía cuál trombolítico había recibido el paciente⁽¹¹⁻¹³⁾. La hemorragia intracraneana se definió según los criterios de la clasificación de Heidelberg⁽³⁾.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo para la distribución de frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se expresaron mediante medidas descriptivas como mediana y rango intercuartílico, dada la distribución no normal de la muestra. Para el análisis de asociación de variables categóricas se realizó el test de χ^2 cuadrado o test exacto de Fisher cuando correspondía y para la comparación de medianas entre grupos se aplicó una prueba de rangos con test de Wilcoxon. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$. El procesamiento estadístico se realizó en el programa Statistical Package for the Social Sciences (IBMSPSS Statistics), versión 23.0.

Resultados

Se incluyeron 69 pacientes en el estudio. En la tabla 1 se muestran las características demográficas y clínicas generales de la población estudiada.

Treinta y tres pacientes (47,8%) recibieron alteplase y 36 (52,2%) tenecteplase. En la tabla 2 se resumen las diferencias entre ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación con edad, sexo, así como puntajes de GCS y NIHSS al ingreso y egreso. Tampoco se detectaron diferencias significativas en el tipo de oclusión vascular (distal o proximal), tiempo inicio de síntomas-aguja o días de estadía en UCI. Se realizó trombectomía mecánica solamente en dos pacientes en el grupo tenecteplase y en un paciente en el grupo alteplase. La buena evolución neurológica a

Tabla 1. Características de la población estudiada.

Variable	Resultado (n = 69)
Edad (años)	75 (66,5-82)
Sexo	
Femenino	44 (63,7%)
Masculino	25 (36,2%)
GCS ingreso	14 (11-15)
NIHSS ingreso	11 (8-18)
NIHSS egreso	6 (1-12)
Tiempo inicio de síntomas-aguja (minutos)	160 (112,5-210)
Tiempo puerta-aguja (minutos)	61 (42-83,5)
Estadía en UCI (días)	3 (2-5)
mRS (6 meses)	2 (1-5)
Mortalidad (6 meses)	17 (24,6%)

GCS: escala de coma de Glasgow; NIHSS: escala del National Institute of Health Stroke; mRS: escala de Rankin modificada; UCI: unidad de cuidados intensivos. Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil) y frecuencia absoluta (relativa).

los seis meses (definida como puntaje de mRS de 0 a 2) fue mayor en el grupo tenecteplase (66,6% vs 39,2%), si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,071$). Cuando se consideró una evolución neurológica muy buena (definida como puntaje de mRS de 0 a 1), los pacientes tratados con tenecteplase mostraron una diferencia significativa con aquellos tratados con alteplase (41,7% vs 15,2%, $p=0,015$) (tabla 2 y figura 1). Los pacientes tratados con tenecteplase presentaron una mortalidad a los seis meses menor y no significativa con respecto al grupo alteplase (22,2% vs 27,2%).

Nueve pacientes presentaron complicaciones hemorrágicas intracraneanas (sintomáticas y asintomáticas), las cuales se registraron en su totalidad dentro de las primeras 48 horas. Cinco (13,9%) se presentaron en el grupo de tenecteplase y cuatro (12,1%) en el grupo de alteplase, lo cual no mostró diferencias estadísticamente significativas. Las hemorragias intracraneanas sintomáticas fueron tres (8,3%) en el grupo tenecteplase y dos (6,1%) en el grupo alteplase, sin diferencias significativas. Dos de los pacientes tratados con alteplase que presentaron hemorragias intracraneanas también presentaron hemorragias extracraneanas (hemopericardio en ambos casos). En el grupo alteplase, todos los pacientes que tenían complicaciones hemorrágicas fallecieron en los primeros 30 días de evolución, en tanto que en el grupo de tenecteplase fallecieron dos pacientes.

Tabla 2. Comparación entre el grupo de pacientes tratados con tenecteplase y el tratado con alteplase.

	Tenecteplase (n = 36)	Alteplase (n = 33)	Valor p
Edad	77 (65,2-82,7)	74 (67-82)	0,700
Sexo			0,829
Femenino	22 (61,1%)	22/33 (66,6%)	
Masculino	14/36 (38,8%)	12/33 (36,3%)	
GCS ingreso	14 (12,5-15)	13 (10,5 -15)	0,145
Tiempo inicio síntomas-aguja (minutos)	142,5 (75-203)	170 (120-210)	0,341
NIHSS ingreso:			0,763
- NIHSS ≤ 8	11,5 (7,2-17,7)	11 (8-19)	
- NIHSS > 8	10/36 (27,7%)	10/33 (30,3%)	
	26/36 (72,2%)	23/33 (69,7%)	
NIHSS egreso	4,5 (1-13)	8 (2-11)	0,689
Tipo de oclusión vascular:			0,805
- Distal	25/36 (69,4%)	23/33 (69,7%)	
- Proximal	11/36 (30,5%)	10/33 (30,3%)	
mRS 0-1 (6 meses)	15/36 (41,7%)	5/33 (15,2%)	0,015
mRS 0-2 (6 meses)	22/36 (66,6%)	13/33 (39,3%)	0,071
Mortalidad (6 meses)	8/36 (22,2%)	9/33 (27,2%)	0,627
Estadía en UCI (días)	3 (2-4,7)	3 (2,5-7,5)	0,179

GCS: escala de coma de Glasgow; NIHSS: escala del National Institute of Health Stroke; mRS: escala de Rankin modificada; UCI: unidad de cuidados intensivos. Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil) y frecuencia absoluta (relativa).

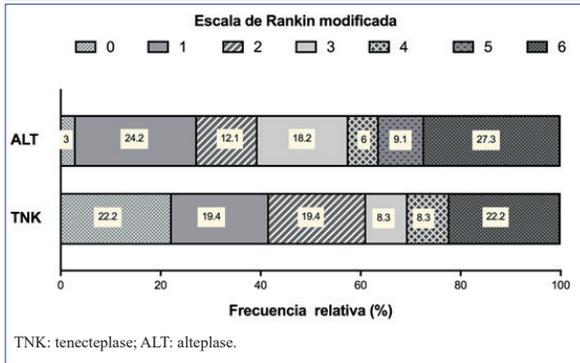
En cuanto a las complicaciones no hemorrágicas, se destaca una paciente en el grupo de tenecteplase que presentó un angioedema grave que requirió intubación orotraqueal y ventilación mecánica, con buena evolución clínica.

Discusión

Presentamos el primer estudio reportado en nuestro medio que compara dos terapias trombolíticas en el manejo de los pacientes con ACV isquémico en la etapa aguda.

Si bien alteplase es el trombolítico intravenoso de elección en el ACV isquémico, la mayoría de los últimos estudios randomizados que compararon ambos fármacos trombolíticos han mostrado la no inferioridad de tenecteplase en relación con alteplase, y, en algunos, superioridad de tenecteplase. En el estudio EXTEND-IA TNK, publicado por Campbell en 2018 y que incluyó solo a pacientes en que se realizó trombolisis intravenosa antes de trombectomía mecánica, tenecte-

Figura 1. Distribución porcentual de las puntuaciones de la escala de Rankin modificada a los 180 días. Escala de Rankin modificada (0 a 6 puntos): 0 (ausencia de síntomas), 1 (discapacidad clínicamente no significativa), 2 (discapacidad leve), 3 (discapacidad moderada), 4 (discapacidad moderadamente severa), 5 (discapacidad severa), 6 (muerte).



plase se asoció con una significativa mayor incidencia de reperusión y mejor pronóstico que alteplase⁽⁵⁾. El estudio NOR-TEST, publicado por Logallo y colaboradores en 2017, no mostró diferencias significativas entre los pacientes tratados con los dos trombolíticos, si bien la mayoría de ellos presentaban un score de NIHSS relativamente bajo⁽⁶⁾. Posteriormente, el estudio NOR-TEST 2, terminado prematuramente, mostró que tenecteplase a una dosis de 0,4 mg/kg fue inferior en sus resultados clínicos a alteplase, confirmando que la dosis de 0,25 mg/kg de tenecteplase es la recomendada para la trombolisis en el ACV isquémico⁽⁷⁾. El estudio AcT, publicado por Menon y colaboradores en 2022, encontró diferencias no significativas en el score de mRS de 0-1 (36,9% vs 34,8%), mortalidad (15,3% vs 15,4%) y hemorragias intracerebrales sintomáticas (3,4% vs 3,2%) para tenecteplase y alteplase, respectivamente⁽⁸⁾. El último estudio randomizado, publicado por Wang y colaboradores en 2023, mostró la no inferioridad de tenecteplase en relación con alteplase (mRS 0-1, a los 90 días, de 62% vs 58% respectivamente) en pacientes con ACV isquémico que no eran elegibles para trombectomía mecánica⁽⁹⁾. En el estudio retrospectivo, pero con mayor número de pacientes reportado hasta el momento (TriNetX), los pacientes tratados con tenecteplase tuvieron una menor mortalidad y menor incidencia de hemorragia intracranéica en forma significativa, comparados con los tratados con alteplase⁽¹⁵⁾. En base a estos resultados, las guías de la Organización Europea de ACV (ESO), recientemente publicadas, recomiendan tenecteplase como una alternativa segura y efectiva para la trombolisis del ACV isquémico en las primeras 4,5 horas⁽¹⁰⁾. Las guías norteamericanas de American Heart Association/American Stroke Association

aún no recomiendan tenecteplase como una alternativa intercambiable con alteplase, si bien dichas guías no se actualizan desde el año 2019⁽²⁾.

En nuestra población, la buena evolución neurológica (mRS 0-2) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con tenecteplase o alteplase, lo cual coincide con los hallazgos de los recientes estudios randomizados^(8,9). Si se considera la evolución neurológica muy buena (mRS 0-1), en nuestro estudio los pacientes tratados con tenecteplase presentaron un mayor valor estadísticamente significativo, lo cual debe ser interpretado con precaución dado el pequeño número de pacientes de nuestra muestra. Cabe destacar el porcentaje relativamente bajo de pacientes con mRS 0-2 en el grupo de alteplase comparado con los recientes estudios nacionales e internacionales. Algunos de los factores que pudieran explicar esto son la edad mayor de los pacientes en nuestro estudio, la diferencia en experiencia en trombolisis intravenosa (diferente lugar de la curva de aprendizaje con alteplase que con tenecteplase), y también la pandemia de COVID-19 que generó deficiencias en la asistencia de otras patologías y que afectó mayormente el período de tiempo en el que se utilizó alteplase como trombolítico en nuestro estudio (este factor podría evidenciarse por el menor tiempo síntoma-aguja en el grupo tenecteplase, si bien esto no fue estadísticamente significativo).

Las complicaciones hemorrágicas atribuibles al tratamiento trombolítico no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos de nuestro estudio, lo cual es coincidente nuevamente con la reciente evidencia internacional analizada^(6,8,9). Si bien la incidencia de dichas complicaciones hemorrágicas en nuestro trabajo fue algo superior a las reportadas en los últimos estudios randomizados, es necesario aclarar que en estos estudios solo se consideraron las hemorragias intracranéicas sintomáticas, en tanto en nuestro trabajo se incluyeron todas⁽¹⁶⁾. Otro factor a considerar es el tiempo síntoma-aguja que presentó una mediana de 160 minutos en nuestra población, el cual, si bien es menor que lo reportado en las series nacionales de Brunet y colaboradores y Gaye y colaboradores, es mayor que en los últimos estudios randomizados internacionales^(5,17-19). Es importante destacar que el presente estudio incluye el período de pandemia por COVID-19, el que generó demoras en la asistencia de la población general en relación con otras patologías, como es el ACV en este caso.

La mortalidad tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas en nuestros pacientes cuando fueron tratados con tenecteplase o alteplase. Si bien las cifras de mortalidad son mayores en nuestro trabajo comparadas con los recientes estudios randomizados, esto puede explicarse, al menos en parte, por la mayor incidencia de pacientes con score de NIHSS al ingreso

mayor a 8 puntos de nuestra población en relación con el trabajo de Menon y colaboradores (72,4% vs 60,5%, respectivamente)⁽⁸⁾. Otro factor que puede contribuir a esta diferencia de mortalidad es la ya mencionada pandemia por COVID-19, la cual quedó incluida en el período de implementación de nuestro estudio.

Este trabajo presenta varias limitaciones. Primero, no se trata de un estudio aleatorio de no inferioridad, lo cual escapa a nuestras posibilidades. Segundo, el relativo pequeño número de pacientes incluidos, si bien es significativo para nuestro medio. Tercero, se trata de un estudio unicéntrico, lo que puede agregar sesgo a nuestros resultados. Cuarto, la comparación con una cohorte histórica, como fue mencionado previamente. Por último, la no inclusión de algunas variables que podrían influir en el pronóstico de los pacientes, como comorbilidades previas y acceso a rehabilitación neurológica.

Conclusiones

El presente trabajo constituye el primer estudio reportado acerca del tema en nuestro medio. En concordancia con lo reportado por los recientes estudios internacionales randomizados, nuestro estudio no mostró diferencias significativas en la buena evolución neurológica, en las complicaciones hemorrágicas ni en la mortalidad por cualquier causa de los pacientes con ACV isquémico tratados con tenecteplase o alteplase. De acuerdo a nuestros resultados, tenecteplase podría ser una alternativa razonable a alteplase como terapia trombolítica para el manejo de los pacientes con ACV isquémico, con una buena relación costo-beneficio y una forma de implementación más sencilla. Se necesitan estudios aleatorizados y con un mayor número de pacientes para confirmar estos hallazgos.

Abstract

Introduction: intravenous thrombolysis is a key part of the acute treatment of patients with ischemic stroke. There is a growing interest in the use of tenecteplase as a thrombolytic alternative to alteplase. The aim of this study is to compare the clinical effectiveness of tenecteplase versus alteplase in intravenous thrombolysis for ischemic stroke.

Method: a single-center, bispective cohort study of all patients admitted with ischemic stroke who received intravenous thrombolytics from 2019 to 2022. Patients treated with tenecteplase were prospectively compared with those treated with alteplase as a historical control. Chi-square or Fisher's exact test was used for the association of categorical variables, and the Wilcoxon test was used for median comparison. A p-value of less than 0.05 was considered significant.

Results: a total of 69 patients were included in the

study (33 received alteplase and 36 received tenecteplase). The median NIHSS scale score was 11 (IQR 8-18), and the median time from symptom onset to needle was 160 minutes (IQR 120-208). No statistically significant differences were found between Glasgow Coma Scale and NIHSS scores at hospital discharge, as well as in modified Rankin Scale (mRS) 0-2 and mortality at 6 months, between the two groups of patients. There were also no differences in intracranial hemorrhagic complications between both groups (13.9% for tenecteplase and 12.1% for alteplase).

Conclusions: This is the first study on the topic in our setting. In line with recent international trials, our study did not show significant differences in clinical outcomes of patients treated with tenecteplase or alteplase. Tenecteplase could be a reasonable alternative to alteplase as thrombolytic therapy in ischemic stroke, with a good cost-benefit ratio and simpler implementation. Randomized studies with a larger number of patients are needed.

Resumo

Introdução: A trombólise intravenosa é uma parte essencial do tratamento agudo de pacientes que sofrem um acidente vascular cerebral isquêmico. Há um interesse crescente no uso da tenecteplase como uma alternativa trombolítica à alteplase. O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia clínica da tenecteplase com a alteplase na trombólise intravenosa do AVC isquêmico.

Métodos: estudo de coorte, bispectivo, em um único centro, de todos os pacientes admitidos com AVC isquêmico que receberam trombolíticos intravenosos de 2019 a 2022. Os pacientes tratados com tenecteplase foram comparados prospectivamente com aqueles tratados com alteplase como um controle histórico. O teste de qui-quadrado ou exato de Fisher foi realizado para a associação de variáveis categóricas e o teste de Wilcoxon para a comparação de medianas. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo.

Resultados: Foram incluídos 69 pacientes (33 receberam alteplase e 36 tenecteplase). A mediana do escore da escala NIHSS foi de 11 (RIC 8-18) e a mediana do tempo de início dos sintomas foi de 160 minutos (RIC 120-208). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os escores de coma de Glasgow e NIHSS na alta hospitalar, bem como na Escala de Rankin modificada (MRS) 0-2 e na mortalidade em 6 meses, entre os dois grupos de pacientes. Também não houve diferenças nas complicações hemorrágicas intracranianas entre os dois grupos (13,9% para tenecteplase e 12,1% para alteplase).

Conclusões: Este é o primeiro estudo sobre o assunto em nosso meio. De acordo com estudos internacionais

recientes, nosso estudo não mostrou diferenças significativas nos resultados clínicos em pacientes tratados com tenecteplase ou alteplase. A tenecteplase poderia ser uma alternativa razoável à alteplase como terapia trombolítica no AVC isquémico, com uma boa relação custo-benefício e implementação mais fácil. São necessários estudos randomizados com um número maior de pacientes.

Bibliografía

1. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Informe de mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio en Uruguay, 2022. Montevideo: CHSCV, 2022. Disponible en: <https://cardiosalud.org/informemortalidad2022> [Consulta: 24 setiembre 2023].
2. Powers W, Rabinstein A, Ackerson T, Adeoye O, Bambakidis N, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
3. von Kummer R, Broderick J, Campbell B, Demchuk A, Goyal M, Hill M, et al. The Heidelberg Bleeding Classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke* 2015; 46(10):2981-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010049.
4. Forry J, Chappell A. Tenecteplase: a review of its pharmacology and uses. *AACN Adv Crit Care* 2023; 34(2):77-83. doi: 10.4037/aacnacc2023558.
5. Campbell B, Mitchell P, Churilov L, Yassi N, Kleinig T, Yan B, et al. Tenecteplase versus alteplase before endovascular thrombectomy (EXTEND-IA TNK): a multicenter, randomized, controlled study. *Int J Stroke* 2018; 13(3):328-34. doi: 10.1177/1747493017733935.
6. Logallo N, Novotny V, Assmus J, Kvistad C, Altheld L, Ronning O, 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):781-8. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30253-3.
7. Kvistad C, Naess H, Helleberg B, Idicula T, Hagberg G, Nordby L, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2022; 21(6):511-9. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00124-7.
8. Menon B, Buck B, Singh N, Deschaintre Y, Almekhlafi M, Coutts S, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2022; 400(10347):161-9. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01054-6.
9. Wang Y, Li S, Pan Y, Li H, Parsons M, Campbell B, 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):645-54. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02600-9.
10. Alamowitch S, Turc G, Palaodimou L, Bivard A, Cameron A, De Marchis G, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2023; 8(1):8-54. doi: 10.1177/23969873221150022.
11. Gaye A, Camejo C, Amorín I, Orellana C, Prinzo H, Ferrando R, et al. Protocolo Nacional de ACV. Uruguay 2020. Montevideo: MSP, 2020. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/protocolo-nacional-acv> [Consulta: 24 setiembre 2023].
12. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *Lancet* 1974; 2(7872):81-4. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0.
13. Brott T, Adams HJr, Olinger C, Marler J, Barsan W, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20(7):864-70. doi: 10.1161/01.str.20.7.864.
14. Banks J, Marotta C. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke* 2007; 38(3):1091-6. doi: 10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6.
15. Murphy L, Hill T, Paul K, Talbott M, Golovko G, Shaltoni H, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute stroke: mortality and bleeding complications. *Ann Emerg Med* 2023; 82(6):720-8. doi: 10.1016/j.annemergmed.2023.03.022.
16. Warach S, Ranta A, Kim J, Song S, Wallace A, Beharry J, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage with tenecteplase vs alteplase in patients with acute ischemic stroke: the Comparative Effectiveness of Routine Tenecteplase vs Alteplase in Acute Ischemic Stroke (CERTAIN) Collaboration. *JAMA Neurol* 2023; 80(7):732-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.1449.
17. Brunet F, Camejo C, Gaye A, Castro L, Puppo C, Niggemeyer A, et al. Ataque cerebrovascular isquémico en Uruguay: comunicación de los primeros 34 casos trombolizados en el Hospital de Clínicas. *Rev Méd Urug* 2014; 30(1):37-48. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v30n1/v30n1a05.pdf> [Consulta: 24 setiembre 2023].
18. Gaye A, Méndez T, Décima R, Vidal J, Pérez G, Preve F, et al. Nuevos paradigmas: 12 años de trombólisis sistémica. Unidad de ACV, Hospital de Clínicas. *Rev Méd Urug* 2023; 39(1):e202. doi: 10.29193/rmu.39.1.2.
19. Shen Z, Bao N, Tang M, Yang Y, Li J, Liu W, et al. Tenecteplase vs. alteplase for intravenous thrombolytic therapy of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Ther* 2023; 12(5):1553-72. doi: 10.1007/s40120-023-00530-4.

Contribución de autores

Inés Rodríguez: diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.
 Pedro Grille: concepción, diseño, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.
 Alberto Deicas: redacción, revisión crítica.

ORCID

Inés Rodríguez: 0000-0002-6544-971X
 Pedro Grille: 0000-0002-2099-4378.
 Alberto Deicas: 0009-0006-5437-1861