



REVISIÓN

Controversias en enfermedad cerebrovascular: rt-PA a dosis bajas vs. dosis estándar en el tratamiento del ictus agudo. Una revisión de la literatura

V. Montalván Ayala^{a,b,*}, Z. Rojas Cheje^a y R. Aldave Salazar^a^a Departamento de Neurología, Hospital Guillermo Almenara Irigoyen de ESSalud, Lima, Perú^b Interdisciplinary Cerebrovascular Diseases Training Program in Latin America- Universidad de Washington, Seattle, WA, Estados Unidos

Recibido el 1 de febrero de 2018; aceptado el 15 de abril de 2018

PALABRAS CLAVEFibrinólisis;
Cerebrovascular;
Terapia trombolítica;
Dosis;
Baja;
Standard**Resumen**

Introducción: El uso de activador tisular del plasminógeno (rt-PA) a dosis bajas fue propuesto inicialmente en países asiáticos en atención a particularidades raciales relacionadas con la funcionalidad del fibrinógeno y factores de coagulación que contribuyen al riesgo de hemorragias intracerebrales, así como a la intención de ahorrar costos. Ante la controversia sobre el uso de rt-PA por debajo de la dosis estándar, realizamos una revisión de la literatura sobre los estudios que motivaron su uso y aquellos dirigidos a comparar diferentes dosis de rt-PA.

Desarrollo: Se revisaron 198 resúmenes relacionados con los términos de búsqueda. Se revisaron 52 publicaciones de texto completo de los últimos 30 años. Se incluyeron 13 ensayos clínicos aleatorizados dirigidos a determinar la eficacia y seguridad del uso de rt-PA a diferentes dosis en el ictus agudo, 14 estudios de cohorte observacionales, 5 metaanálisis y 3 revisiones sistemáticas.

Conclusiones: No se cuenta con evidencia suficiente para catalogar la dosis baja de alteplase como superior o al menos no inferior que el tratamiento estándar en el manejo del ictus agudo en población occidental. Se requieren más ensayos clínicos para determinar, si el uso de dosis bajas es beneficioso en pacientes con contraindicaciones relativas de terapia trombolítica u otras circunstancias particulares que eleven el riesgo de hemorragias intracerebrales.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: vicmont@uw.edu, montalvan.neurologia@gmail.com (V. Montalván Ayala).

KEYWORDS

Fibrinolysis;
Cerebrovascular;
Thrombolytic
therapy;
Dose;
Low;
Standard

Controversies in cerebrovascular disease: High or low doses of recombinant tissue plasminogen activator to treat acute stroke? A literature review

Abstract

Introduction: The use of low doses of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) was initially proposed in Asian countries in response to racial peculiarities related to the functionality of fibrinogen and coagulation factors that potentially increased the risk of intracerebral haemorrhage, and with a view to saving costs. In view of the controversy over the use of rt-PA below the standard dose, we conducted a literature review of studies promoting the use of low doses or comparing different doses of rt-PA.

Development: We reviewed 198 abstracts related to the search terms and the full texts of 52 studies published in the last 30 years. We finally included 13 randomised clinical trials aiming to determine the efficacy and safety of the use of rt-PA at different doses in acute stroke, 14 observational cohort studies, 5 meta-analyses, and 3 systematic reviews.

Conclusions: There is insufficient evidence to classify low doses of rt-PA as superior or at least not inferior to the standard treatment in the management of acute stroke in western populations. More clinical trials are required to determine whether the use of low doses is beneficial in patients with relative contraindications for thrombolytic therapy or other particular circumstances that may increase the risk of intracerebral haemorrhage.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Después que el estudio del Instituto Nacional de los Desórdenes Neurológicos e Ictus (NINDS)¹ demostrara el beneficio del activador tisular del plasminógeno (rt-PA) (0,9 mg/kg) administrado dentro de las 3 h, la agencia americana de administración de fármacos y alimentos (FDA) aprobó en 1996² su uso para el tratamiento del ictus isquémico agudo. El uso de rt-PA a dosis bajas fue propuesto inicialmente en algunos países asiáticos en atención a las particularidades raciales relacionadas con la funcionalidad del fibrinógeno y factores de coagulación que elevan el riesgo de hemorragias intracerebrales (HIC), así como a la intención de aminorar costos³. En Japón, la preferencia por bajas dosis de rt-PA está basada principalmente en ensayos clínicos de eficacia y seguridad que utilizaron diferentes dosis de alteplase (rt-PA), actualmente retirado del mercado^{4–6}; y de múltiples estudios con alteplase (rt-PA) de tipo observacionales cuyos resultados han sido comparados con aquellos obtenidos en series de pacientes extraídas de estudios con alteplase a dosis estándar^{7,8}.

Ante la controversia sobre el uso de rt-PA por debajo de la dosis estándar, realizamos una revisión de la literatura sobre los estudios que motivaron su uso y aquellos dirigidos a comparar diferentes dosis de rt-PA.

Método

Con el objetivo de identificar todos los estudios potenciales relacionados con trombolisis intravenosa a diferentes dosis, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura utilizando las bases de datos de PubMed, SCOPUS, EMBASE y BIREME. Se determinó como margen de tiempo

al periodo comprendido entre la publicación de los primeros ensayos clínicos pilotos de comparación de dosis de medicamentos trombolíticos en adelante (enero de 1992 a enero 2018). Fueron usados los siguientes términos de búsqueda para publicaciones en español: «ictus», «fibrinólisis», «activador tisular del plasminógeno», «dosis bajas», «dosis estándar»; y los siguientes términos para publicaciones en inglés: «thrombolytic therapy», «alteplase», «standard dose», «thrombolysis», «tissue plasminogen activator», «fibrinolytic agents». Se excluyeron aquellos estudios que no habían sido sometidos a revisión por pares o cuya metodología no estaba claramente reportada. Además aquellos destinados a establecer periodos de ventana mayores a 4,5 h y aquellos que usaron medicamentos trombolíticos de eficacia inferior comprobada. Se realizó una selección inicial de títulos y resúmenes. Luego, se revisaron los textos completos. Los estudios fueron incluidos de acuerdo a los siguientes criterios: aquellos realizados bajo el diseño de ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA), cohortes, serie de casos, estudios ecológicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Estudios publicados en inglés o español. La información obtenida fue organizada por los autores en el presente trabajo.

Resultados

Se revisaron 198 resúmenes relacionados con los términos de búsqueda. Se revisaron 52 publicaciones de texto completo de los últimos 30 años; se excluyeron 6 estudios por haber sido cancelados prematuramente y por estar dirigidos a establecer periodos de ventana después de las 4,5 h de inicio de los síntomas. Asimismo, se excluyeron 12 estudios por haber utilizado fármacos trombolíticos de eficacia inferior

comprobada. Se incluyeron 13 ECA dirigidos a determinar la eficacia y seguridad del uso de alteplase a diferentes dosis en el ictus agudo, 14 estudios de cohorte observacionales, 5 metaanálisis y 3 revisiones sistemáticas

Trombolisis a 0,9 mg/kg (dosis estándar)

Múltiples estudios han demostrado el beneficio del uso de alteplase a dosis estándar durante las 4,5 primeras horas de enfermedad⁹. Uno de los primeros, el estudio NINDS (0,9 mg/kg de rt-PA intravenoso frente a placebo), mostró mejor desenlace funcional a los 3 meses si el tratamiento se administraba dentro de las 3 h de iniciados los síntomas (escala de Rankin modificada [mRs] 0-1; OR: 1,7; $p=0,019$) aunque con un mayor índice de HIC (6,4 vs. 0,6%; $p<0,001$).

Asimismo, se llevaron a cabo estudios dirigidos a identificar el periodo de ventana más adecuado para la administración de rt-PA en el manejo del ictus agudo¹⁰⁻¹³. En un metaanálisis que incluyó 3 de los ECA más importantes hasta ese momento (ATLANTIS, ECASS y NINDS) se observó resultados favorables con trombolisis a dosis estándar incluso entre las 3 y 4,5 h (OR: 1,4 (1,1-1,9)^{1,12,14,15}. Ya en el año 2008, el estudio ECAS III¹³ mostró los beneficios del alteplase a dosis 0,9 mg/kg con niveles significativos de eficacia hasta las 4,5 h de iniciados los síntomas sin un aumento significativo de la mortalidad (7,7 vs. 8,4%; $p=0,68$). No obstante, la evidencia señala que a mayor tiempo transcurrido antes del inicio de la terapia trombolítica, menor es la eficacia observada. Una revisión sistemática de 9 ECA mostró que la probabilidad de un resultado funcional favorable es proporcional a la prontitud de administración (OR: 2,55; intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 1,44-4,52 para 0-90 min; hasta un OR: 1,22; IC 95%: 0,92-1,61 para 271-360 min)¹⁶. Es así que después de las 4,5 h los riesgos suelen sobrepasar los beneficios y su uso está habitualmente contraindicado^{2,9,17}.

La edad avanzada, la severidad del ictus, los antecedentes combinados de ictus y diabetes mellitus, así como el uso de anticoagulación oral han sido considerados por muchos años criterios de exclusión de terapia trombolítica entre las 3 y las 4,5 h de enfermedad¹⁷. Estos criterios habían sido extraídos de la lista de criterios de exclusión del estudio ECAS III considerados arbitrariamente por los autores como factores de alto riesgo de HIC. Sin embargo, la terapia fibrinolítica a dosis estándar ahora puede considerarse efectiva y segura en estos grupos de pacientes, de acuerdo a estudios y guías de práctica clínica de reciente publicación^{9,18,19}.

Trombolisis a dosis bajas

En Japón, a inicio de la década de 1990, varios ECA de comparación de dosis de rt-PA mostraron que 20 MIU de alteplase (0,6 mg/kg de alteplase) era efectivo para pacientes con ictus embólico agudo, sin aumentar significativamente el riesgo de hemorragia^{4,5}. Poco después, un estudio más grande (N: 113) mostró que las dosis bajas de 20 UI de alteplase, además de tener una eficacia similar en cuanto a recanalización arterial comparado con 30 UI de alteplase (0,9 mg/kg de alteplase), presenta una incidencia significativamente menor de HIC (3,6 vs. 13,8%)⁶. Conocidos estos

resultados, la utilización de dosis superiores a 20 MUI de alteplase o su dosis equivalente en alteplase estuvo limitada en Japón.

Tras la aprobación del uso de alteplase para el manejo del ictus agudo por la FDA en 1996 y tras la suspensión de la distribución del alteplase por problemas legales relativos a la patente, en Japón surgió la necesidad de comprobar la eficacia y seguridad de alteplase a diferentes dosis. Dadas las restricciones éticas de usar un grupo placebo o control, surgieron estudios de serie de caso cuyos resultados fueron comparados con series de pacientes tomadas de ensayos clínicos y series occidentales con dosis estándar («grupo control histórico»)^{7,8,20,21}.

Uno de los estudios más importantes publicados fue el estudio J-ACT⁸. Ciento 3 pacientes con ictus agudo predominantemente cardioembólico fueron tratados con 0,6 mg/kg de alteplase intravenoso. Los resultados fueron comparados con los de un metaanálisis de estudios internacionales y con el brazo de tratamiento del estudio NINDS para su publicación. En este estudio, la proporción de pacientes con mRs de 0-1 a los 3 meses fue del 36,9% (IC al 90%: 29,1-44,7%) y la incidencia de HIC dentro de las 36 h fue del 5,8% (IC al 90%: 2-9,6%), ambos índices, comparables a los extraídos del brazo de tratamiento del estudio NINDS (tabla 1) y del metaanálisis de referencia^{1,8,12,22-28}. Sin embargo la mortalidad a los 3 meses fue menor en el estudio J-ACT (9,7 vs. 17% NINDS vs. 10-17% metaanálisis referencial). A pesar de las limitaciones de un diseño observacional, el estudio mostró que la dosis de 0,6 mg/dl de alteplase era al menos tan efectiva y segura como la dosis estándar para su población⁸. Con estos resultados, las autoridades sanitarias japonesas aprobaron la dosis de alteplase a 0,6 mg/kg para el tratamiento del ictus agudo. Al mismo tiempo, se ordenó la realización de una segunda etapa del estudio²⁰ y un registro de trombolisis posmercado con alteplase a dosis bajas J-MARS⁷ cuyos resultados serían comparados con el registro de trombolisis SIST-MOST de la Unión Europea al momento de su publicación.

En los resultados del registro J-MARS⁷ la proporción de pacientes con HIC a los 3 meses y la proporción de desenlaces favorables fueron comparables con lo observado en el registro con alteplase a dosis estándar SIST-MOST. Sin embargo, la proporción de HIC reportadas, de manera similar a lo observado en otros estudios de Asia del Este^{29,30}, fue proporcional a la experiencia acumulada en trombolisis de cada uno de los centros de reclutamiento de pacientes^{7,31}. A pesar de la limitación de haber tenido una gran pérdida de pacientes en el periodo de seguimiento, los resultados mostraron que la dosis de 0,6 mg/kg en Japón tiene bajos índices de HIC con eficacia y seguridad comparables a la dosis estándar en Europa.

Curiosamente, en otras regiones de Asia se realizaron múltiples estudios observacionales de comparación de dosis de alteplase cuyos resultados no respaldaban la hipótesis de una menor incidencia de HIC con bajas dosis de alteplase. En Corea del Sur, un estudio que comparó ambas dosis de alteplase en 1.526 pacientes²¹ mostró índices de eficacia y seguridad similares para ambas dosis basado en la incidencia de HIC (8,4% baja dosis vs. 6,4% dosis estándar; $p=0,16$) y la ocurrencia de muerte (12,7% baja dosis vs. 14% dosis estándar; $p=0,48$). Asimismo, un metaanálisis de estudios observacionales provenientes de China, Vietnam, Singapur,

Tabla 1 Características de los estudios dirigidos a determinar eficacia y seguridad de alteplase a diferentes dosis

	Estudio								
	NINDS 1995	ECAS III 2008	IST-3 2012	SIST-MOST 2006	J-ACT 2006	J-MARS 2010	Kim et al. 2015	ENCHANTED 2016	Zhao et al. 2017
Diseño	ECA	ECA	ECA	Observ.	Observ.	Observ.	Observ.	ECA	Observ.
Comparación	Alteplase 0,9 mg/kg vs. placebo	Alteplase 0,9 mg/kg vs. placebo	Alteplase 0,9 mg/kg vs. placebo	Alteplase 0,9 mg/kg	Alteplase 0,6 mg/kg	Alteplase 0,6 mg/kg	Alteplase 0,9 vs. 0,6 mg/kg	Alteplase 0,9 vs. 0,6 mg/kg	Alteplase 0,6-0,89 mg/kg vs. 0,9 mg/kg
N	624	821	3.035	6.483	103	4.944	1.526	3.310	1.486
	312 (t ¹) vs. 312	418 (t ¹) vs. 403	1.515 (t ¹) vs. 1.520				450 (t ²)	1.643 (t ¹) vs. 1.654	1.115 vs. 372 (t ¹)
Edad media años	69 (t ¹) vs. 66	64 p=0,36	85	68	71	72	69 (t ¹) vs. 68 p=0,24	67 vs. 68	64 p=0,5
NIHSS medio	14 (t ¹) vs. 15	10 (t ¹) vs. 11	13 vs. 13	12	15	12	14 (t ¹) vs. 10,5	8 vs. 8	13 vs. 13
Raza/Origen		Europa		Europa + Islandia	Japón	Japón	Corea del sur		China
Blanco	404	-	3.024	-	-	-	-	884	
Negro	169	-	0	-	-	-	-	-	1486
Hispanico	38	-	11	-	-	-	-	324	
Asiático	7		0		103	4.944	1.526	2.089	
Tiempo al tratamiento	< 3 h	3-4,5 h	< 6 h	≤ 3 h	≤ 3 h	≤ 3 h	≤ 4,5 h	< 4 h	< 4 h
Seguimiento	3 m	3 m	6 m	3 m	3 m	3 m	3 m	3 m	3 m
mRs 0-1(%)	39 (t ¹) vs. 26	52 (t ¹) vs. 45	-	39	37	33	35 (t ¹) vs. 32 p=0,28		36 vs. 38 (t ¹) p=0,89
mRs 2-6(%)	-	-	-	-	-	-	-	51 (t ¹) vs. 53 p ^a =0,51	
HIC %	36 h 6,4 ^b (t ¹) vs. 0,6 ^b p<0,001	36 h 2,4 ^c (t ¹) vs. 0,2 ^c p=0,008	7 d 7 ^b vs. 1 ^b p<0,0001	3 m 4,6 ^b 7,3 ^c	36 h 5,8 ^c	3 m 4,4 ^c	3 m 6 ^c (t ¹) vs. 8 ^c p=0,16	3 m 2 ^c (t ¹) vs. 1 ^c p=0,01	3 m 2 ^c vs. 6 ^c (t ¹) p=0,01
Muerte (%)	17 (t ¹) vs. 21 p=0,030	7,7 (t ¹) vs. 8,4 p=0,068	27 vs. 27	11	10	13	14 (t ¹) vs. 13 p=0,48	8,5 (t ¹) vs. 10 p=0,07	7 (t ¹) vs. 5,5 p=0,076

ECA: ensayo clínico aleatorizado; mRs: escala de Rankin modificada; Observ.: estudio observacional.

(t¹) En referencia a alteplase a dosis estándar.(t²) En referencia a la dosis 0,6 mg/kg.p^a: Valor de «p» para la hipótesis de no inferioridad.^b Hemorragia en neuroimágenes + cualquier empeoramiento clínico.^bHemorragia en neuroimágenes + empeoramiento clínico de al menos 4 puntos en la National Institute of Health Stroke Scale.

Tailandia y Corea³² mostró que no hubo diferencia significativa entre dosis bajas (0,6-0,85 mg/kg) y dosis estándar en cuanto a desenlace funcional favorable (mRs 0-1) a los 3 meses (OR: 0,88; IC 95%: 0,71-1,11); HIC (OR: 1,19; IC 95%: 0,76-1,87); y mortalidad a los 3 meses (OR: 0,91; IC 95%: 0,73-1,12).

Recientemente, se publicaron los resultados del estudio Control de Hipertensión ligado a Trombolisis (ENCHANTED) que incluyó a pacientes menores de 80 años con ictus leve a moderado (escala de severidad del Ictus NIHSS promedio: 8 puntos)³³. El 63% de los pacientes se reclutaron en Asia y solo el 10% en América Latina. El estudio comparó 0,6 mg/kg de alteplase con la dosis estándar. La hipótesis de no inferioridad planteada por los autores quedaría demostrada si el límite superior del IC 95% para muerte o discapacidad severa hubiera sido menor o igual a 0,14 (valor delta extraído de revisiones Cochrane). Aunque la incidencia de HIC fue significativamente menor en el grupo de bajas dosis, los índices de mortalidad fueron similares. Además, el estudio falló en demostrar que la dosis baja de alteplase era al menos no inferior que la dosis estándar con una tasa menor de muerte y discapacidad severa a favor de la dosis estándar (51,1 vs. 53,2%; OR: 1,09; IC 95%: 0,95-1,25; $p=0,51$ para no inferioridad). Resultados similares mostró un estudio observacional retrospectivo reciente de 1.486 pacientes realizado en China, en el cual no se encontraron diferencias en cuanto a desenlace funcional y muerte a los 90 días entre pacientes que recibieron dosis de alteplase de 0,9 mg/kg y los que recibieron dosis menores, con una incidencia de HIC significativamente menor a favor de las dosis menores a 0,9 mg/kg^{33,34}.

Perspectivas futuras

Trombolisis en Ictus Agudo del Despertar y de Inicio No claro con Alteplase a 0,6 mg/kg (THAWS) es un ECA que se lleva a cabo en Japón. Es la contraparte del estudio WAKE UP e intenta enrolar 300 pacientes seleccionados para trombolisis en base a criterios de resonancia magnética con ictus agudo de tiempo de enfermedad no claro e ictus al despertar. Los investigadores utilizan 0,6 mg/kg de alteplase intravenoso en pacientes que tengan Secuencia de Difusión/puntuación de Alberta Stroke Program Early Tomography Score (DWI/ASPECTS) ≥ 5 , y ausencia de hiperintensidad en secuencias FLAIR como indicadores de ictus de menos de 4,5 h de evolución. El objetivo del estudio previsto de concluirse en marzo del 2020 es determinar la eficacia y seguridad del tratamiento trombolítico con dosis bajas en estos pacientes.

Conclusión

No se cuenta con evidencia suficiente para catalogar la dosis baja de alteplase como superior o al menos no inferior que el tratamiento estándar en el manejo del ictus agudo en población occidental. Ningún estudio revisado reportó reducción significativa de la mortalidad con el uso de dosis bajas de alteplase en comparación con la dosis estándar.

Las tasas bajas de HIC reportadas con el uso de rt-PA a bajas dosis indican que su uso parece razonable en pacientes

de origen asiático. Se requieren más estudios que respalden su beneficio en aquellos pacientes con contraindicaciones relativas de trombolisis intravenosa, en aquellos tributarios de terapia trombolítica que vayan a ser sometidos a procedimientos intraarteriales u otras circunstancias que eleven el riesgo de HIC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-7.
2. Minematsu K, Toyoda K, Hirano T, Kimura K, Kondo R, Mori E, et al., Japan Stroke Society. Guidelines for the intravenous application of recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase), the second edition, October 2012: A guideline from the Japan Stroke Society. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:571-600.
3. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, Olson DM, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2012;43:2293-9.
4. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yoshida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology*. 1992;42:976-82.
5. Yamaguchi T, Hayakawa T, Kiuchi H. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1993;3:269-72.
6. Yamaguchi T, Kikuchi H, Hayakawa T, for the Japanese Thrombolysis Study Group. Clinical efficacy and safety of intravenous tissue plasminogen activator in acute embolic stroke: A randomized, double-blind, dose-comparison study of alteplase. In: *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke III* [Internet]. En: Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, del Kopo GJ, editors. *Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke III* [Internet]. Tokyo: Springer; 1995. p. 223-9 [citado 5 Ene 2018]. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-4-431-68459-6_27.
7. Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, Tanahashi N, Nagahiro S, Mori E, et al. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: The Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke*. 2010;41:1984-9.
8. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Hashi K, Saito I, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke*. 2006;37:1810-5.
9. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al., American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49:e46-50.
10. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017-25.

11. Hacke W, Bluhmki E, Steiner T, Tatlisumak T, Mahagne MH, Sachetti ML, et al. Dichotomized efficacy end points and global end-point analysis applied to the ECASS intention-to-treat data set: Post hoc analysis of ECASS I. *Stroke*. 1998;29:2073–5.
12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352:1245–51.
13. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al., ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–29.
14. Albers GW, Clark WM, Madden KP, Hamilton SA. ATLANTIS Trial: Results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:493–6.
15. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768–74.
16. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott TG, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: An updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010;375:1695–703.
17. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947.
18. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, et al., IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:2352–63.
19. Hacke W, Lyden P, Emberson J, Baigent C, Blackwell L, Albers G, et al. Effects of alteplase for acute stroke according to criteria defining the European Union and United States marketing authorizations: Individual-patient-data meta-analysis of randomized trials. *Int J Stroke*. 2018;13:175–89.
20. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T, et al. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke*. 2010;41:461–5.
21. Kim BJ, Han M-K, Park TH, Park S-S, Lee KB, Lee BC, et al. Low-versus standard-dose alteplase for ischemic strokes within 4.5 hours: A comparative effectiveness and safety study. *Stroke*. 2015;46:2541–8.
22. Grond M, Stenzel C, Schmülling S, Rudolf J, Neveling M, Lechleuthner A, et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach [Internet]. [citado 13 Ene 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9707190>.
23. Schenkel J, Weimar C, Knoll T, Haberl RL, Busse O, Hamann GF, et al. R1-systemic thrombolysis in German stroke units—the experience from the German Stroke data bank. *J Neurol*. 2003;250:320–4.
24. Koennecke HC, Nohr R, Leistner S, Marx P. Intravenous tPA for ischemic stroke team performance over time, safety, and efficacy in a single-center, 2-year experience.[Internet]. [citado 13 Ene 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11340212>.
25. Merino JG, Silver B, Wong E, Foell B, Demaerschalk B, Tamayo A, et al. Extending tissue plasminogen activator use to community and rural stroke patients. *Stroke*. 2002;33:141–6.
26. Dávalos A, Álvarez-Sabin J, Lluís Martí-Vilalta J, Castillo J. Tratamiento intravenoso con activador del plasminógeno tisular en la isquemia cerebral aguda. *Med Clin*. 2003;120:1–5.
27. Is the Benefit of Early Recanalization Sustained at 3 Months? | *Stroke* [Internet]. [citado 2018 Jan 13]. Disponible en: <http://stroke.ahajournals.org/content/34/3/695>.
28. Lindsberg PJ, Soinne L, Roine RO, Salonen O, Tatlisumak T, Kallela M, et al. Community-based thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in Helsinki. *Stroke*. 2003;34:1443–9.
29. Toyoda K, Koga M, Naganuma M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, et al. Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke*. 2009;40:3591–5.
30. Yoneda Y, Yamamoto S, Hara Y, Ohta K, Matsushita M, Yamamoto D, et al. Post-licensed 1-year experience of systemic thrombolysis with tissue plasminogen activator for ischemic stroke in a Japanese neuro-unit. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109:567–70.
31. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): An observational study. *Lancet* [Internet]. [citado 7 Ene 2018]. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)60149-4/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)60149-4/fulltext).
32. Liu M-D, Ning W-D, Wang R-C, Chen W, Yang Y, Lin Y, et al. Low-dose versus standard-dose tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke in Asian populations. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015;94 [consultado 12 Nov 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5291641/>.
33. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, Arima H, Lavados PM, Lee T-H, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2016;374:2313–23.
34. Zhao G, Huang T, Zheng M, Cui Y, Liu Y, Cheng Z, et al. Comparative analysis on low- and standard-dose regimes of alteplase thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: Efficacy and safety. *Eur Neurol*. 2017;79:68–73.