

04

Protocol de

Diagnòstic i tractament de les malalties vasculars cerebrals





2018

Diagnòstic i tractament de les malalties vasculars cerebrals

COORDINADES PER

Meritxell Gomis
Joan Martí-Fàbregas
Francesc Purroy
Ana Rodríguez Campello



Guia de diagnòstic i tractament de les malalties vasculars cerebrals

Societat Catalana de Neurologia

ÍNDEX

PART 1	Introducció	5
	1. Organització de l'atenció de les persones amb ictus a Catalunya. <i>Dra. Sònia Abilleira</i>	5
PART 2	Ictus Isquèmic	12
	1. Epidemiologia i classificació. <i>Dr. Adrià Arboix i Dr. Jerzy Krupinski</i>	12
	2. Maneig a la fase aguda	19
	2.1. Codi ictus. <i>Dra. Natàlia Pérez de la Ossa</i>	19
	2.2. Tractaments de reperfusió	25
	2.2.1. Fibrinòlisi endovenosa. <i>Dra. Marta Rubiera</i>	25
	2.2.2. Tractament endovascular. <i>Dr. Xavier Urta</i>	29
	2.3. Unitat ictus agut. <i>Dra. Ana Rodríguez-Campello</i>	36
	2.4. Disfàgia. <i>Dr. Ernest Palomeras i Dr. Pere Clavé</i>	39
	2.5. Tractament antitrombòtic en fase aguda. <i>Dra. Laura Llull</i>	42
	3. Estudi etiològic de l'ictus. <i>Dr. Manuel Gómez-Choco i Dra. Sònia Maria Garcia-Sánchez</i>	51
	4. Tractament prevenció secundària	59
	4.1. Antiagregants plaquetaris. <i>Dra. Dolores Cocho i Dr. Jordi Ciurans</i>	59
	4.2. Anticoagulants orals. <i>Dra. Raquel Delgado-Mederos i Dr. Pol Camps-Renom</i>	64
	4.3. Tractament de la dislipèmia. <i>Dr. Pol Camps-Renom</i>	69
	4.4. Maneig de la pressió arterial en la prevenció secundària de l'ictus isquèmic. <i>Dr. Gerard Mauri Capdevila</i>	71
	4.5. Revascularització carotídia. <i>Dr. Angel Ois</i>	76
	5. Complicacions	82
	5.1. Complicacions metabòliques. <i>Dr. David Cánovas</i>	82
	5.2. Altres complicacions. <i>Dr. Oriol Barrachina</i>	85
	6. Maneig de l'infart extens d'artèria cerebral mitja. <i>Dra. Meritxell Gomis</i>	88
PART 3	Accident isquèmic transitori (AIT). <i>Dr. Francesc Purroy</i>	95
PART 4	Hemorragia intracranial (HIC). <i>Dra. Yolanda Silva, Dr. Mikel Terceño, Dr. Joaquin Serena i Dr. Xavier Ustrell</i>	104
	1. Definició, epidemiologia i pronòstic	104
	2. Maneig terapèutic en fase aguda	107
	3. Estudi etiològic de l'hemorragia cerebral	111
	4. Tractament preventiu	114
PART 5	Hemorragia subaracnoïdal (HSA)	122



1. Epidemiologia. Dra. Elisa Cuadrado	122
2. Fase aguda. Dr. Pere Cardona	124
2.1. Tractament endovascular de l'aneurisma	124
2.2. Tractament quirúrgic de l'aneurisma	124
3. Complicacions. Dra. Elisa Cuadrado i Dra. Eva Giralt	127
PART 6 Rehabilitació en l'ictus. Dra. Esther Duarte	137
PART 7 Relació d'autors	143



Diagnòstic i tractament de les malalties vasculars cerebrals

1. Introducció

1. Organització de l'atenció de les persones amb ictus a Catalunya

L'ictus és un problema sanitari de primer ordre. Un estudi recent, que analitzà l'epidemiologia global de l'ictus en el període 1990 – 2013, mostra que el pes de l'ictus segueix en augment amb més de 25 milions de supervivents (71% per ictus isquèmic) i 6,5 milions de morts a l'any per ictus (51% com a conseqüència d'un ictus isquèmic).(1) Les dades constaten que el nombre de persones que pateixen un ictus cada any va en augment tot i que la taxa de mortalitat estandarditzada per edat i sexe s'ha anat reduint en les dues últimes dècades. Aquests fets determinen un augment del nombre de persones supervivents d'un ictus i també de les que viuen amb les conseqüències d'un ictus; és a dir, amb discapacitat residual. Controlar l'evolució que la pandèmia d'ictus representa actualment requereix l'aplicació d'estratègies combinades adreçades a diferents punts crítics del procés assistencial d'una persona amb ictus. Diferents estudis clínics han demostrat l'eficàcia de diferents intervencions adreçades als pacients amb ictus incloent el tractament trombolític intravenós,(2),(3) la provisió de cures en una Unitat d'Ictus,(4) la prevenció secundària,(5),(6) l'alta amb suport domiciliari,(7) i, més recentment, la trombectomia

mecànica.(8–12) En aquest context, l'accés a serveis d'ictus organitzats és una prioritat a nivell mundial atès que un procés assistencial organitzat és clau a l'hora de garantir l'aplicació d'intervencions basades en l'evidència científica que milloren els resultats després d'un ictus.

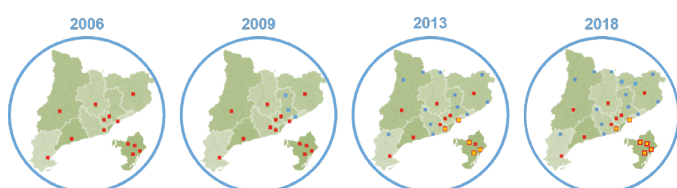
El Departament de Salut de Catalunya, entenen que les patologies amb elevada càrrega epidemiològica, social i sanitària requereixen una atenció individualitzada, va posar en marxa el Pla director de les malalties vasculars cerebrals (PDMVC) al 2006 (Decret 28/2006, de 28 de febrer) entès com a un instrument d'informació, estudi i proposta mitjançant el qual el Departament de Salut determina les línies directrius per impulsar, planificar, coordinar i avaluar les actuacions a desenvolupar en l'àmbit de les malalties cerebrovasculars. En aquest capítol es revisa l'evolució i estat actual de l'atenció de les persones amb ictus a Catalunya fent èmfasi en aquelles intervencions i plantejaments introduïts o promoguts pel Pla director de les malalties vasculars cerebrals (PDMVC).

Organització de l'atenció en la fase aguda

Atès que l'ictus és una patologia temps-dependent, en els últims 10-20 anys a tot el món occidental s'han posat en marxa sistemes d'identificació, trasllat i diagnòstic ràpids de pacients amb sospita d'ictus agut. Aquests sistemes, generalment anomenats sistemes de Codi Ictus, prioritzen l'assistència de les persones amb ictus agut a partir de l'activació de la xarxa de dispositius assistencials amb l'objectiu d'oferir un diagnòstic i tractament específic ultraràpid.

A Catalunya, els primers esforços adreçats a organitzar sistemes de codi ictus locals a Barcelona ciutat i més tard a la província de Girona daten de finals dels 90 i principis dels 2000, respectivament. No va ser fins al 2006 però, que la totalitat del territori de Catalunya va quedar cobert amb un model organitzat basat en 10 àrees codi ictus i 13 hospitals de referència sectoritzats que proveïen una atenció especialitzada, incloent el tractament trombolític intravenós de l'ictus isquèmic, basada en uns recursos i estructura mínims (servei d'urgències, neuroimatge, unitats d'ictus obertes i professionals experts) disponibles 24h/365d. El protocol de codi ictus es posa en marxa en pacients amb sospita d'ictus i altres característiques clíniques que han canviat poc al llarg del temps (eliminació del límit d'edat i allargament de la finestra temporal). Al 2013, el sistema de codi ictus de Catalunya va incorporar una xarxa d'hospitals comarcals que, amb una estructura mínima (servei d'urgències i neuroimatge 24*365) i la tecnologia del teleictus, facilitava l'accés dels residents en àrees llunyanes a una atenció urgent especialitzada. Així, al llarg dels anys, hem anat desplegant una xarxa d'hospitals vinculats al sistema de Codi Ictus de Catalunya que actualment està formada per 27 hospitals, entre CRI i comarcals amb teleictus, amb capacitat per avaluar de manera experta i tractar amb trombòlisi intravenosa els pacients codi ictus. Més recentment, vam distingir, dins la categoria CRI, un subgrup de 6 hospitals (CTI) amb capacitat per tractar aquells casos més complexos (Figura 1). En línia amb el desplegament territorial d'hospitals capacitats per fer atenció especialitzada de l'ictus, s'ha observat un augment significatiu tant dels casos d'ictus que accedeixen al tractament trombolític com dels que accedeixen al tractament endovascular en fase aguda (Figura 2),(13),(14) la qual cosa explica per què Catalunya es troba entre el grup de regions europees amb les taxes d'administració de tractaments de reperfusió en l'ictus isquèmic més elevades.

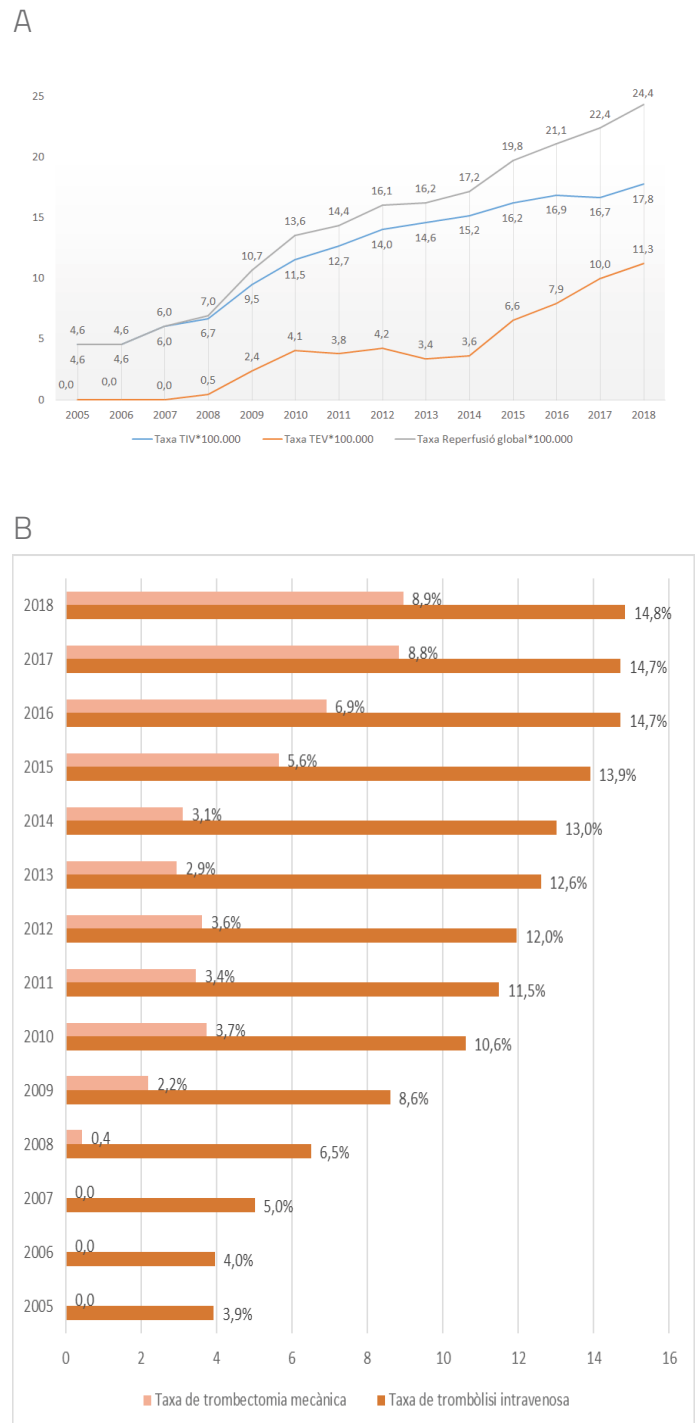
Figura 1. Evolució de la xarxa d'hospitals del SISCAT implicats en el Sistema de Codi Ictus de Catalunya



Codi colors: el vermell designa hospitals de referència d'ictus

(CRI), el blau els hospitals comarcals amb teleictus, i el groc els hospitals terciaris d'ictus.

Figura 2. Evolució de les taxes poblacionals crues (A) i segons ingressos per ictus isquèmic (B) de la trombòlisi intravenosa (TIV), la trombectomia mecànica (TEV) i la reperfusió global a Catalunya



En paral·lel al desplegament del sistema de codi ictus de Catalunya s'han desenvolupat registres de base poblacional centralitzats i auditats que monitoren de manera prospectiva tant l'abast com l'efectivitat d'aquestes teràpies de reperfusió

a partir d'una sèrie de paràmetres de qualitat preestablerts i que es revisen trimestralment.(15,16) Aquests paràmetres de qualitat inclouen els indicadors de gestió del temps, un aspecte fonamental en el maneig d'aquesta patologia i que a Catalunya no han aturat de davallar des de que al 2011 vàrem començar a enregistrar-los (Taula 1).

Taula 1. Evolució dels temps porta-agulla i porta-punció

	Porta – agulla, minuts*	Porta – Punció, minuts*
2011	55 (40-71)	124 (81-170)
2012	52 (40-70)	107 (70-156)
2013	51 (40-70)	121 (82-169)
2014	48 (36-65)	110 (76-155)
2015	40 (30-55)	84 (56-125)
2016	38 (29-54)	75 (50-105)
2017	38 (28-55)	70 (46-94)
2018	33 (24-46)	70 (48-95)

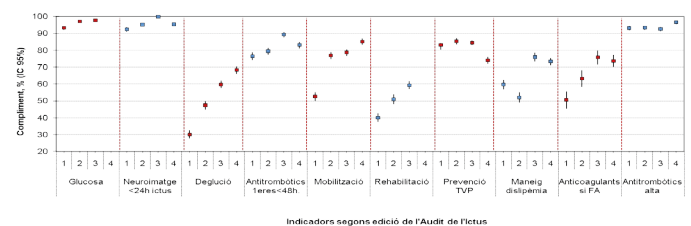
* Mediana (percentil 25 – percentil 75)

Atenció organitzada en la fase hospitalària

L'avaluació sistemàtica de l'aplicació, durant l'estada hospitalària, d'aquelles intervencions que han demostrat la seva eficàcia a partir d'instruments com els audits clínics és una estratègia comú en sistemes sanitaris que persegueixen la millora de la qualitat assistencial. Un exemple ben conegut és el programa d'ictus del Royal College of Physicians de la Gran Bretanya que des del 1998 revisa la qualitat de l'atenció sanitària dels pacients amb ictus mitjançant el National Sentinel Stroke Audit. Seguint aquest exemple, a Catalunya el PDMVC va posar en marxa una estratègia d'audit & feedback al 2005 basada en la revisió, inicialment retrospectiva, d'entre un 18-20% de les històries clíniques de pacients consecutius ingressats per un ictus a tots i cadascun dels hospitals d'aguts del SISCAT en períodes preestablerts. En cadascuna de les edicions de l'Audit Clínic de l'Ictus, quatre fins a l'actualitat, es revisaven una sèrie de paràmetres o indicadors de qualitat preestablerts i definits per un grup d'experts segons criteris d'evidència científica i rellevància clínica.(17) Un aspecte clau de l'experiència dels audits de l'ictus ha estat el retorn (o feedback) i difusió activa de la informació desagregada a nivell de centre a cadascun dels hospitals participants. Aquest fet

ha afavorit la correcció d'aquelles pràctiques clíniques de poc valor i, sobretot, la implementació d'aquelles altres amb un impacte clar en els resultats.(18) Com a resultat d'aquest llarg procés s'observa una millora clara del compliment dels indicadors de qualitat seleccionats (Figura 3).

Figura 3. Evolució dels indicadors de qualitat al llarg de les 4 edicions de l'Audit Clínic de l'Ictus (2005, 2008, 2011, 2014)



Actuacions del PDMVC en la Rehabilitació dels pacients amb Ictus

S'estima que més d'un 45% dels supervivents a un ictus presenten dificultat per caminar i/o altres dèficits residuals pels quals requerirà assistència en les activitats de vida diària (AVD) i un 30% de pacients quedaran amb seqüeles significatives.(19) Al voltant del 75% dels pacients requereix actuacions de rehabilitació en els 6 primers mesos de l'ictus.

La rehabilitació del pacient amb ictus té com a objectiu fonamental tractar la discapacitat per aconseguir la màxima capacitat funcional possible, facilitant l'autonomia i la reintegració en l'entorn familiar, social i laboral, reduint el risc d'institucionalització i de mortalitat secundària. Les guies de pràctica clínica recomanen iniciar la rehabilitació tan aviat com sigui possible després de l'ictus, així com decidir l'àmbit més adequat on el pacient ha de prosseguir el programa rehabilitador ja abans de l'alta mèdica de la unitat hospitalària d'atenció aguda.(20) L'efectivitat del tractament rehabilitador després de l'ictus depèn en gran mesura de l'inici precoç i de la intensitat adequada de les teràpies que, en el cas dels programes d'alta intensitat suposen al voltant de 3 hores de teràpia al dia, 1 en els programes de baixa intensitat.(21) D'altra banda, els programes de suport a l'alta hospitalària acceleren l'alta al domicili i incrementen la probabilitat de ser independent a llarg termini, si bé l'efectivitat d'aquests



programes depèn de la correcta selecció dels pacients i de la coordinació amb els serveis comunitaris, sociosanitaris i socials que faciliten l'alta hospitalària.(7)

Les actuacions del PDMVC en rehabilitació s'han centrat en definir el perfil de pacient amb ictus i seqüeles adequat a cadascun dels àmbits de la rehabilitació i l'algoritme de derivació a partir de l'ingrés a un hospital d'aguts (Figures 4, 5). Aquestes actuacions han anat acompanyades de la recomanació a les regions sanitàries de disposar dels serveis de rehabilitació hospitalaris (d'alta o baixa intensitat) i comunitaris (ambulatori, domiciliari, hospital de dia) i de la necessitat de treballar coordinadament entre ells per

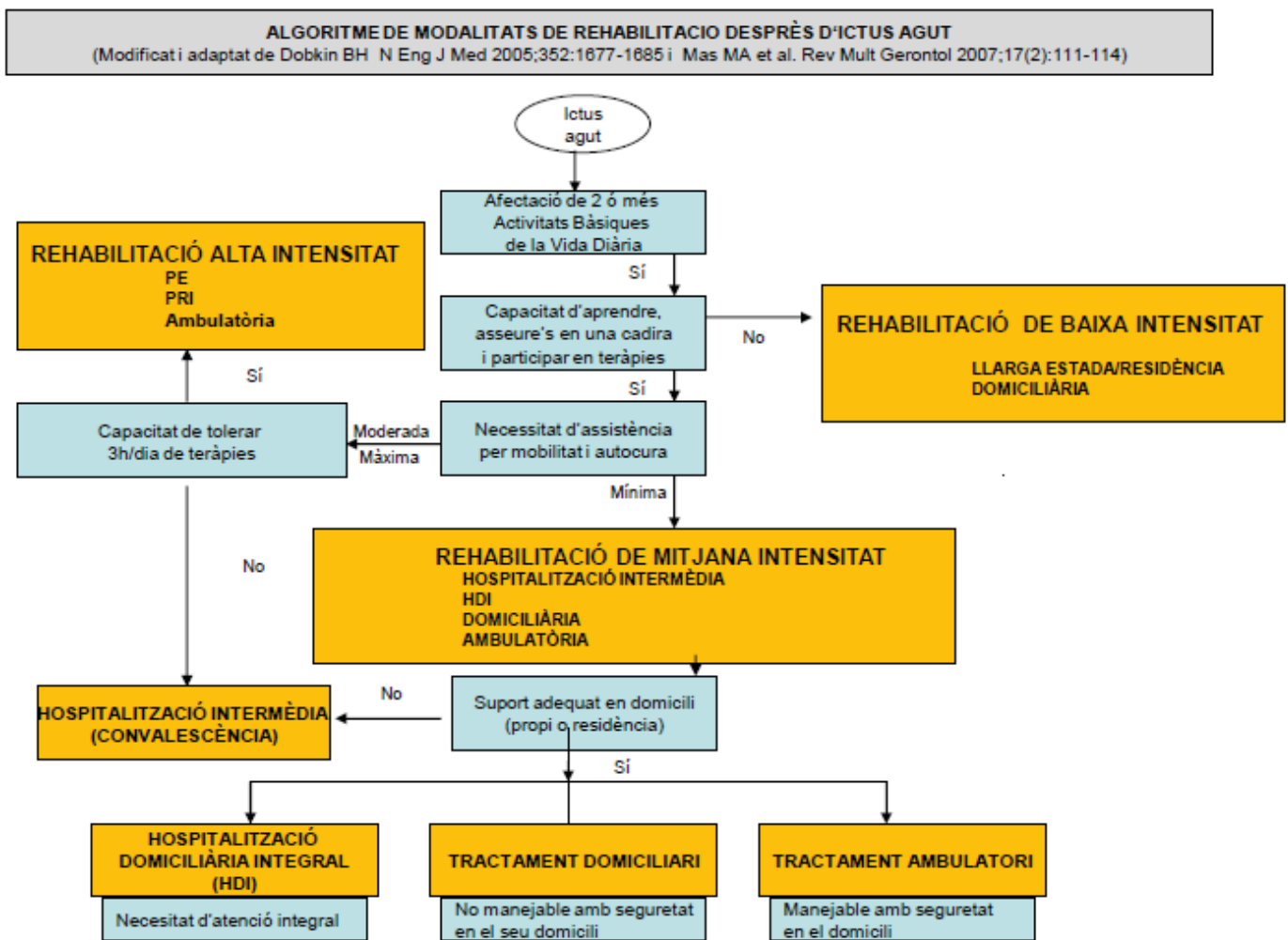
assegurar la continuïtat de l'atenció, independentment de la ubicació del pacient. Finalment, s'han fet també actuacions en els camp de la rehabilitació de mitjana intensitat a partir de la definició de l'hospitalització domiciliària integral dirigida a pacients amb discapacitat postictus i una situació clínica suficientment estable per realitzar la intervenció integral a domicili. Aquest recurs, que requereix la identificació d'un cuidador principal amb capacitat i voluntat d'assumir aquest ingrés. Aquest nou recurs s'ha treballat conjuntament amb el Pla Interdepartamental d'Atenció Integrada Social i Sanitària (PIAISS) i actualment s'està pilotant al Barcelonès Nord i Maresme.

Figura 4. Modalitats del tractament rehabilitador en l'ictus

PDMVC - PROJECTE ICTUS BARCELONA 2013 – PROTOCOL DE DERIVACIÓ EN L'ICTUS AGUT I DISCAPACITAT (afectació ≥ 2 AVD) Criteris elaborats pel grup d'expertes en RHB del PDMVC (C. Closa, E. Duarte, I. Bori, M. Cerda)								
CRIBATGE DE DERIVACIÓ EN L'ICTUS AGUT	RHB D'ALTA INTENSITAT Programa multidisciplinari de 3h/dia		RHB DE MITJANA INTENSITAT Programa multidisciplinari de 1h/dia				RHB DE BAIXA INTENSITAT Programes de manteniment (pacients amb objectius funcionals d'educació sanitària, adaptació entorn, manteniment..)	
	PROGRAMES ESPECIALS Hospitalaris	PROGRAMA DE RHB INTENSIVA (PRI) Hospitalària Ambulatoria	HOSPITALITZACIÓ INTERMÈDIA (Convalescència)	PROGRAMA D'HOSPITALITZACIÓ DOMICILIÀRIA INTEGRAL (HDI)	DOMICILIÀRIA	AMBU-LATÒRIA	LLARGA ESTADA/ RESIDÈNCIA	DOMICILIÀRIA
CRITERIS DE SELECCIÓ								
1. EDAT	≤ 60 Anys	INDIFERENT Si ≥ 75 es precisa cuidador i Rankin previ 0-1	INDIFERENT				INDIFERENT	
2. NECESSITAT D'HOSPITALITZACIÓ	SI	NO	SI	Hospitalització domiciliària	NO	SI	NO	
3. SITUACIÓ FUNCIONAL PRÈVIA	Rankin previ ≤ 2 Capacitat de vida independent		Rankin previ ≤ 3 (Incapacitat lleu-moderada)				Rankin previ indiferent	
4. SITUACIÓ CLÍNICA	Pot incloure pacients inicialment amb dèficit de la cognició severa : Resposta confosa apropiada	Estabilitat mèdica suficient per participar en teràpia intensiva. Comorbiditat baixa-moderada	Necessitat d'atenció sanitària o supervisió continuada	Estabilitat clínica o Necessitat mínima controlable a domicili (nutrició, nafres, depressió..) Participació multidiscipl. (equivalent a hospitalització domiciliària)	Estabilitat clínica Suficient capacitat i voluntat de participació	Necessitat de cures sanitàries o supervisió continuada	Estabilitat mèdica	
NIHSS	NIHSS ≥ 14	NIHSS (6-13)	INDIFERENT				INDIFERENT	
5. SITUACIÓ SOCIAL	INDIFERENT	CUIDADOR	INDIFERENT	Presència de CUIDADOR EFECTIU	Presència de CUIDADOR	Support socio-familiar NO SUFICIENT	Presència de CUIDADOR	

Font: Consell Assessor en Rehabilitació del Pla director de les malalties vasculars cerebrals (PDMVC)

Figura 5. Algorisme de decisió sobre la derivació a un recurs de rehabilitació



Font: Consell Assessor en Rehabilitació del Pla director de les malalties vasculars cerebrals (PDMVC)

Bibliografia

1. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2015 [cited 2018 Jan 16];45(3):161–76. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/441085>.
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2008 Sep 25 [cited 2018 Jan 17];359(13):1317–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815396>.
3. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (NINDS Group). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995.
4. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*. England; 2007 Oct;(4):CD000197.
5. Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng M-C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. In: Sandercock PA, editor.



- Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [cited 2018 Jan 16]. p. CD000029. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646056>.
6. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. The Cochrane database of systematic reviews. England; 2004;(2):CD000185.
 7. Langhorne P, Taylor G, Murray G, Dennis M, Anderson C, Bautz-Holter E, et al. Early supported discharge services for stroke patients: a meta-analysis of individual patients' data. The Lancet [Internet]. 2005 Feb [cited 2018 Jan 16];365(9458):501–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705460>.
 8. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. The New England journal of medicine [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2018 Jan 17];372(1):11–20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1411587>.
 9. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. New England Journal of Medicine [Internet]. 2015 Mar 12 [cited 2018 Jan 16];372(11):1009–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25671797>.
 10. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. The Lancet. 2016;387(10029).
 11. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. New England Journal of Medicine [Internet]. 2015 Jun 11 [cited 2018 Jan 17];372(24):2296–306. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25882510>.
 12. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener H-C, Levy EI, Pereira VM, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. The New England journal of medicine [Internet]. 2015 Jun 11 [cited 2018 Jan 16];372(24):2285–95. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1415061>.
 13. Trombòlisi intravenosa en l'íctus isquèmic. Evolució 2005–2012. Atlas de variacions del SISCAT, número 3. Barcelona: Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia. Department of Health. Generalitat de Catalunya, <http://aqua.gencat.cat/web/.conten>.
 14. Abilleira, S; Tebé, C; Pérez de la Ossa, N; Ribó, M; Cardona, P; Urra, X; Giralt-Steinhauer, E; Cánovas, D; Camps-Renom, P; Gallofré M for the C-SC. Geographic dissemination of endovascular stroke thrombectomy in Catalonia within the 2011–2015 period. Eur Stroke J. 2017;2:163–70.
 15. Abilleira S, Davalos A, Chamorro A, Alvarez-Sabin J, Ribera A, Gallofré M. Outcomes of intravenous thrombolysis after dissemination of the stroke code and designation of new referral hospitals in catalonia: The catalan stroke code and thrombolysis (Cat-SCT) monitored study. Stroke. 2011 Jul;42(7):2001–6.
 16. Abilleira S, Cardona P, Ribó M, Millán M, Obach V, Roquer J, et al. Outcomes of a contemporary cohort of 536 consecutive patients with acute ischemic stroke treated with endovascular therapy. Stroke. 2014 Apr;45(4):1046–52.



17. Salvat-Plana M, Abilleira S, Jiménez C, Marta J, Gallofré M. Priorización de indicadores de calidad de la atención al paciente con ictus a partir de un método de consenso. *Revista de Calidad Asistencial*. 2011;26(3):174–83.
18. Abilleira S, Ribera A, Sánchez E, Tresserras R, Gallofré M. The Second Stroke Audit of Catalonia shows improvements in many, but not all quality indicators. *International Journal of Stroke*. 2012 Jan;7(1):19–24.
19. Wolfe CD. The impact of stroke. *British medical bulletin* [Internet]. 2000 [cited 2018 Jan 16];56(2):275–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11092079>.
20. The Intercollegiate Stroke Working Party. *National Clinical Guidelines for Stroke*. 2016.
21. Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, Ashburn A, et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke*. United States; 2004 Nov;35(11):2529–39.



2.

Ictus Isquèmic

1. Epidemiologia i classificació

INTRODUCCIÓ

Dades epidemiològiques

Les malalties vasculars cerebrals (MVC) representen la segona causa de mort en el món occidental, ocasionant un 9.2% de la mortalitat global, sent la primera causa de mort en dones de més de 65 anys i en homes de més de 75 anys(1). A Catalunya, representen també la primera causa de discapacitat física en les persones adultes. Més de 300.000 persones tenen seqüeles neurològiques que impliquen assistència sanitària primària i especialitzada. Cal destacar, a més a més, que els canvis demogràfics derivaran en un augment tant de la seva incidència com de la seva prevalença, tenint en compte, també, que al llarg dels anys s'observa una reducció de la mortalitat tant en homes com en dones. Representen també la segona causa més freqüent de demència, la causa més freqüent d'epilèpsia en l'ancià i una causa freqüent de depressió. Tot i que a Catalunya no hi ha registres específics epidemiològics sobre la MVC, la informació disponible permet una aproximació a la seva magnitud i evolució (2). En un estudi de Marrugat et al (3) a partir de dades de l'any 2002 es va objectivar que les taxes d' incidència acumulada de MVC eren de 218 (IC del 95%, 214-221) en homes i de 127 (IC del 95%, 125-128) en dones.

En línees generals les dades epidemiològiques estimades per a Catalunya serien les següents:

- Incidència: 150-200/100.000 habitants/any
- A Catalunya: 12.000 nous casos a l'any.
- Prevalença Total: 500-600 per cada 100.000 individus.

DEFINICIONS

Ictus

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix l'ictus o feridura com una síndrome clínica, presumiblement d'origen

vascular, que es caracteritza pel desenvolupament ràpid de signes d'afectació neurològica focal (algunes vegades global) i que duren més de 24 hores o porten a la mort.

L'ictus isquèmic és degut a causa d'una falta d'aportació de sang a una determinada zona del parèncima encefàlic, mentre que l'ictus hemorràgic es deu al trencament d'un vas sanguini encefàlic amb extravasació de sang fora del jaç vascular. El 85% dels ictus és isquèmic, mentre que la resta és hemorràgic (4).

L'infart cerebral o ictus isquèmic està ocasionat per l'alteració qualitativa o quantitativa de l'aport circulatori a un territori encefàlic, el qual produeix un dèficit neurològic durant més de 24 hores o bé existeix evidència per neuroimatge de l'aparició d'una lesió isquèmica aguda i, conseqüentment, implica la presència d'una necrosi tissular (5).

Classificacions de l'ictus isquèmic

Segons l'etiologia (es desenvolupa més endavant) (6):

- Infart aterotrombòtic. Aterosclerosi de grans vasos.
- Infart cardioembòlic.
- Malaltia de petit vas arterial. Infart llacunar.
- Infart cerebral de causa infreqüent.
- Infart cerebral d'origen indeterminat.

Segons les característiques de la neuroimatge:

- Infart cerebral (isquèmic, pàl·lid o blanc): generalment s'aprecia una imatge hipodensa en la TC.
- Infart cerebral hemorràgic: en l'àrea de l'infart s'observa presència de contingut hemàtic. Es produeix per sang extravassada com a conseqüència de la lisi de l'èmbol, per l'aportació sanguínea de les anastomosis veïnes o en els infarts d'origen venós.

Segons la topografia vascular:

- Infart de territori carotídi
- Infart de territori vertebrobasilar
- Infart de territori frontera: la lesió isquèmica es situa en zones frontera entre dues artèries principals o entre el territori superficial i profund d'una mateixa artèria. Solen produir-se per mecanismes hemodinàmics.
- Infart per trombosi venosa cerebral: l'infart està



ocasionat i es situa en el territori venós cerebral.

Segons la topografia parenquimatososa:

Segons la classificació de la Oxfordshire Community Stroke(7)

- Infart total de la circulació anterior o TACI (total anterior circulation infarction).

Quan el dèficit neurològic compleix els tres criteris següents:

1. Disfunció cerebral superior o cortical (afàsia, discalculia o alteracions visuoespacials).
2. Dèficit motor i/o sensitiv en almenys dues de les tres àrees següents: cara, extremitats superiors i inferiors.
3. Hemianòpsia homònima.

- Infart parcial de la circulació anterior o PACI (partial anterior circulation infarction).

Quan es compleix algun dels criteris següents:

1. Disfunció cerebral superior o cortical (afàsia, discalculia o alteracions visuoespacials).
2. Dos dels tres criteris de TACI.
3. Dèficit motor i/o sensitiv més restringit que el classificat com LACI (dèficit limitat a una sola extremitat).

- Infart lacunar o LACI (lacunar infarction).

Quan no existeix disfunció cerebral superior ni hemianòpsia i es compleix un dels següents criteris:

1. Síndrome motora pura que afecta almenys dos de les tres parts del cos (cara, extremitats superiors, inferiors).
2. Síndrome sensitiva pura que afecta a dos de les tres parts del cos.
3. Síndrome sensitivomotora que afecta almenys dos de les tres parts del cos.
4. Hemiparèsia-atàxia ipsilateral.
5. Disàrtria-mà feixuga.
6. Moviments anormals focals i aguts a un hemicos.

- Infart en la circulació posterior o POCI (posterior circulation infarction).

Quan es compleix algun dels criteris següents:

1. Afectació ipsilateral de parells cranials amb dèficit motor i/o sensitiv contralateral.
2. Dèficit motor i/o sensitiv bilateral.
3. Alteracions oculomotores.
4. Disfunció cerbel·losa sense dèficit de vies

llargues ipsilaterals (hemiparèsia-atàxia).

5. Hemianòpsia homònima aïllada.

Segons l'evolució de les manifestacions clíniques:

- Infart cerebral estable.
- Infart regressiu.
- Infart cerebral progressiu: per empitjorament o per addició de nous símptomes o signes.

ETIOLOGIA

Fisiopatologia

El mecanisme fisiopatològic de l'infart cerebral pot ser trombòtic, embòlic i hemodinàmic, fonamentalment. El primer d'aquests mecanismes obeeix a la superposició d'un trombe sobre una placa d'ateroma o a una anomalia de la coagulació. El mecanisme embòlic es deu a una oclusió arterial causada per un fragment que s'ha després d'un territori arterial proximal o del cor. Més rarament, l'embolisme és paradoxal i prové d'un llit venós a través d'una comunicació anòmala. El mecanisme hemodinàmic s'associa a una estenosi greu o a una oclusió arterial a un pacient amb circulació colateral inadequada. Altres mecanismes menys freqüents són la hiperviscositat i el vasoespasme.

Factors de risc

L'etiologia de l'ictus, l'infart de miocardi i la malaltia arterial perifèrica són multifactorials. Les actuacions sobre els factors de risc, principalment en prevenció secundària, disminueixen no només el risc de patir un ictus sinó la resta d'events vasculars. El factor de risc més important de l'ictus és la hipertensió arterial (HTA) (risc relatiu [RR]>4), sent aquest l'únic factor associat d'una manera consistent amb tots els tipus d'ictus. La resta de factors, a l'igual que en la malaltia coronària, presenten associacions més moderades (RR=2 a 4).

1. Factors de risc modificables i no modificables.

Els factors de risc per a la malaltia cerebrovascular inclouen aquells que no són modificables i els que es modifiquen amb una adequada intervenció farmacològica o canvis en l'estil de vida. Estudis previs suggereixen que fins al 90% dels ictus poden ser explicats per factors de risc modificables, i que el

80% dels ictus recurrents poden prevenir-se amb el control òptim i/o eliminació d'aquests factors(8).

Els factors de risc no modificables inclouen l'edat, el sexe, la raça i factors genètics.

Dins dels factors de risc modificables, la hipertensió arterial és el que més contribueix al desenvolupament de la malaltia vascular cerebral. A més, s'inclourien en aquest grup la diabetis mellitus, les cardiopaties embolígenes (fonamentalment la fibril·lació auricular i les valvulopaties), la dislipèmia, el tabaquisme, el consum enòlic, les arteriopaties, l'obesitat, la dieta i la inactivitat física (Taula 1).

Taula 1. Factors de risc modificables i no modificables més freqüents en el ictus. Adaptat de les Guies mèdiques de la Societat catalana de Neurologia 2011. Diagnòstic i tractament dels malalties vasculars cerebrals

Factors de risc no modificables	Factors de risc modificables
<ul style="list-style-type: none">▪ Edat.▪ Sexe.▪ Factors genètics.▪ Ètnia i raça.▪ Localització geogràfica.▪ Nivell sociocultural.	<ul style="list-style-type: none">▪ Hipertensió arterial.▪ Cardiopaties:<ul style="list-style-type: none">◊ Fibril·lació auricular.◊ Valvulopaties.◊ Pròtesi valvular.◊ Infart de miocardi recent.◊ Miocardiopatia congestiva.◊ Endocarditis.▪ Diabetis mellitus.▪ Dislipèmia.▪ Arteriopaties (carotídea, malaltia arterial perifèrica...).▪ Tabaquisme.▪ Consum d'alcohol.▪ Hiperhomocisteïnèmia.▪ Estats protrombòtics.▪ Obesitat.▪ Factors dietètics.▪ Inactivitat física.▪ Anticonceptius orals.▪ Consum de drogues▪ Migranya.

2. Factors de risc tradicionals i no tradicionals.

Podem utilitzar una altra classificació dels factors de risc vascular, més recent, i que els divideix en tradicionals i no

tradicionals. Els factors de risc tradicionals són aquells utilitzats en l'estudi de Framingham. S'inclouen edat, sexe, hipertensió, diabetis mellitus, tabaquisme, malaltia cardiovascular, fibril·lació auricular, hipertròfia ventricular esquerra i hipercolesterolemia. S'han considerat factors de risc definitius perquè existeixen nombrosos assajos clínics randomitzats que han demostrat que el tractament d'aquests factors és eficaç per reduir la incidència d'ictus isquèmic. En els últims anys s'han identificat factors de risc emergents, no tradicionals, que podrien condicionar fins a un risc de 90% d'ictus. Aquests factors inclouen obesitat i síndrome metabòlica, síndrome d'apnea obstructiva de la son, malaltia inflamatoria crònica, dieta i nutrició, depressió, personalitat tipus A i fatiga, contaminació ambiental i causes infeccioses. Existeixen dades publicades limitades sobre el paper d'aquests factors en el ictus, comparats amb els factors de risc tradicionals, degut fonamentalment a la complexitat dels estudis d'intervenció en poblacions àmplies(9). L'estudi INTERSTROKE va demostrar en una població de ictus enfront de controls en 22 països emergents, una relació de cinc factors de risc (hipertensió, tabaquisme, obesitat abdominal, dieta i activitat física) amb el 80% de risc global de ictus(10). Una ampliació de l'estudi que es va estendre a 32 països i en gairebé 27.000 subjectes, va confirmar l'associació dels factors de risc modificables amb el 90% de ictus, objectivant diferències regionals en el pes específic de cada factor, la qual cosa indica que cada país ha de centrar els esforços de prevenció primària de forma diferent(11).

Els factors genètics i ambientals (dieta, activitat física, tabac, alcohol, salut mental i factors socioeconòmics) són el primer graó en la prevenció de la malaltia cardiovascular, mentre que el control dels factors de risc vascular, fonamentalment la hipertensió arterial, és clau en un segon pas de prevenció de ictus(12).

A causa de l'etiologia multifactorial de la malaltia vascular, quan s'estima l'efecte d'un determinat factor de risc en un individu, s'han de tenir en compte la resta de factors. La mesura del risc vascular d'un individu es calcula a partir de les equacions de risc vascular, que estableixen l'excés de risc en relació amb el promig de la població. Les taules més àmpliament utilitzades al nostre entorn són: la taula de Framingham, la taula de REGICOR (Registre Gironí del Cor) i la



taula de SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Totes elles proporcionen però, estimacions poc precises en malaltia vascular cerebral. N'hi ha taules publicades i validades en ictus, per exemple Qstroke i Stroke Riskometer, que prediuen el risc d'ictus o de patir una recurrència(13,14).

Classificació etiològica de l'ictus

Encara que al llarg dels anys s'han validat diverses classificacions, en l'actualitat i a causa de la seva senzillesa, la que s'utilitza en la gran part dels centres continua sent la Classificació del Trial of Org 10172 in Acute Stroke Registry (TOAST)(6). En 2005 va ser actualitzada rebent el nom d'Stop Stroke Study-TOAST (SSS-TOAST). En aquesta classificació es va introduir el grau de causalitat en cada subtipus d'ictus en evident, probable o possible(15). La classificació ASCO proposta per Amarenco al 2009 assigna un nivell de probabilitat a cada causa de l'ictus isquèmic. Així és possible establir la causa més probable sense descartar les altres condicions no tan relacionades amb l'episodi. Es divideixen les causes en 4 subtipus: A per arteriosclerosi, S pels ictus isquèmics de característiques llacunars, C per cardiembolisme i O per a altres causes. El nivell de probabilitat es puntua d'1 a 3. S'assigna 1 punt quan és una causa potencial de l'ictus i 3 quan es tracta d'una causa incerta. La classificació ASCO és més precisa que la TOAST, perquè utilitza criteris més estrictes per definir l'etiologia llacunar i cardioembòlica, però no és la que té un ús més generalitzat(16).

Dins de la classificació TOAST tenim els següents subtipus d'ictus:

1. **Infart aterotrombòtic. Aterosclerosi de grans vasos.**
Infart generalment de tamany mitjà o gran, de topografia cortical o subcortical, carotídia o vertebrobasilar, en un pacient amb un o diversos factors de risc vascular cerebral. És imprescindible la presència d'arteriosclerosi clínicament generalitzada (coexistència de cardiopatia isquèmica i/o malaltia vascular perifèrica) o la demostració d'oclusió o estenosis en las artèries cerebrals igual o superior al 50%, correlacionable amb la clínica del pacient.
2. **Infart cardioembòlic.**
Infart generalment de tamany mitjà o gran, de topografia

habitualment cortical, en el que s'evidencia, en absència d'altres etiologies, alguna de las següents cardiopaties embolígenes: un trombe o tumor intracardíac, estenosi mitral reumàtica, pròtesi aòrtica o mitral, endocarditis, fibril·lació auricular, malaltia del node sinusal, aneurisme ventricular esquerre o acinèsia després d'un infart agut de miocardi (menys de tres mesos), fracció d'ejecció < 30%, hipocinèsia cardíaca global o discinèsia (Taula 2).

Taula 2. Principals fonts cardioembòliques(18)

Fonts cardioembòliques majors
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibril·lació auricular, inclosa la fibril·lació auricular paroxística. ▪ Aleteig auricular mantingut. ▪ Pròtesis valvulars, mecàniques o biològiques. ▪ Infart de miocardi recent (< 4 setmanes). ▪ Infart de miocardi antic (> 4 setmanes) associat a fracció de ejecció < 28%. ▪ Trombes ventriculars o auriculars esquerres. ▪ Mixoma auricular esquerre. ▪ Fibroelastoma papil·lar. ▪ Endocarditis, infecciosa o no. ▪ Miocardiopatia dilatada. ▪ Insuficiència cardíaca congestiva simptomàtica amb fracció de ejecció < 30%. ▪ Síndrome del si malalt. ▪ Valvulopatia reumàtica mitral o aòrtica.
Fonts cardioembòliques menors
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Foramen oval permeable. ▪ Aneurisma septal auricular, associat o no a foramen oval. ▪ Aneurisma ventricular esquerre sense trombe. ▪ Ecocontrast espontani aïllat (sense estenosi mitral i sense fibril·lació auricular). ▪ Calcificació de l'anell mitral, inclosa calcificació severa.

3. **Malaltia oclusiva de petit vas arterial. Infart llacunar.**
Infart de petit tamany (<2 cm de diàmetre en seqüència de difusió per RM o 1.5 cm en TC) en el territori d'una artèria perforant cerebral, que habitualment ocasiona clínicament una síndrome llacunar (hemiparèssia motora pura, síndrome sensitiva pura, síndrome sensitivomotora, hemiparèssia-atàxia i disàrtria-mà feixuga) en un pacient amb antecedents personals d'hipertensió arterial o altres factors de risc vascular cerebral, en absència d'altres etiologies. Tot i que la microateromatosi i la lipohialinosi de les artèries perforants cerebrals constitueixen el substrat patològic més freqüent dels infarts llacunars, altres possibles causes, tot i que rares, inclouen l'embolisme, l'arteritis



infecciosa o l'estat protrombòtic. L'absència d'alteracions en la TC cranial no exclou el diagnòstic.

4. Infart cerebral de causa infreqüent.

Infart de tamany petit, mitjà o gran, de localització cortical o subcortical, en el territori carotídi o vertebrobasilar en un pacient en el que s'ha descartat l'origen aterotrombòtic, cardioembòlic o lacunar. Es sol produir per malalties que ocasionen una arteriopatia diferent de l'arterioscleròtica (vasculitis, dissecció arterial, displàsia fibromuscular, aneurisme sacular, malformació arteriovenosa, trombosi venosa cerebral, Moya-Moya, síndrome de Sneddon) o per trastorns sistèmics (migraña, connectivopatia, neoplàsia, infecció, metabolopatia, trastorn de la coagulació). Poden ser el símptoma inicial de la malaltia o aparèixer durant el curs evolutiu d'aquesta.

5. Infart cerebral d'origen indeterminat.

Es considera que els ictus criptògens (de causa desconeguda) comprenen aproximadament el 25-40% de tots els ictus isquèmics. Aquest percentatge augmenta en pacients més joves. Els darrers anys s'han fet avenços en tècniques d'imatge i en una millor comprensió de la fisiopatologia de l'ictus criptogènic i en la reavaluació de l'accident cerebrovascular criptogènic. Hi ha proves que suggereixen que la majoria dels accidents cerebrovasculars criptogènics són d'origen tromboembòlic. Es creu que el trombe s'origina a partir d'alguna de les possibles fonts embòliques potencials ben establertes, incloent-hi fonts cardíques de risc menor o encobert, venes -mitjançant embolisme paradoxal- i plaques ateroscleròtiques a l'arc aòrtic no oclusives o de les artèries cervicals o cerebrals. El 2014, el grup de treball internacional CS/ESUS va proposar el terme Embolic stroke of undetermined source (ESUS) (17). L'ESUS es refereix a un infart no lacunar en absència dels següents paràmetres: (a) aterosclerosi extracranial o intracranial causant > 50% d'estenosi luminal en l'artèria que subministra la regió isquèmica, (b) principals fonts cardioembòliques amb un registre 24 hores de ECG i ecocardiografia transtoràcica [fibril·lació auricular permanent o paroxística, trombe intracardíac, vàlvula cardíaca protèsica, mixoma auricular o altres tumors cardíacs, estenosi mitral, infart de miocardi en les últimes

4 setmanes, fracció d'ejecció ventricular esquerra <30%, endocarditis] i (c) cap altra causa específica d'accident vascular cerebral (p.ex., dissecció, arteritis, migraña / vasoespasme, abús de drogues/vasoespasme).

DIAGNÒSTIC

El diagnòstic de l'infart cerebral ha de ser precís i ràpid. És necessari reconèixer immediatament la gravetat de la situació clínica i traslladar el pacient urgentment a l'hospital. Si els símptomes han començat fa menys de 24 hores, la urgència és similar a la d'un infart de miocardi o d'un politraumatitzat. Si la clínica supera les 8 hores d'evolució, el diagnòstic i l'inici del tractament es farà el més aviat possible i de forma individualitzada. Alguns d'aquests pacients poden beneficiar dels tractaments de reperfusió.

Diagnòstic clínic

Cal sospitar l'existència d'un infart cerebral sempre que el pacient presenti de manera brusca signes de focalitat neurològica deficitària. La cefalea intensa i els vòmits són inusuals a l'inici de l'infart cerebral. La síndrome clínica pot orientar la topografia anatòmica i vascular de la lesió i la fisiopatologia dels símptomes.

Criteris diagnòstics

El procés diagnòstic en pacients amb sospita d'infart cerebral ha d'incloure els següents apartats:

- Història clínica.
- Exploració neurològica i general.
- Exploracions complementàries.

En la història clínica s'ha de parlar especial atenció als antecedents vasculars, tant familiars com personals i a la detecció de factors de risc vascular. S'ha de realitzar una exploració neurològica completa de totes les funcions encefàliques i una exploració física general que inclogui examen oftalmoscòpic, inspecció, palpació i auscultació d'artèries accessibles i auscultació cardíaca. Les exploracions complementàries ens permetran confirmar el diagnòstic. En la fase hiperaguda, valoració orientada i ús d'escalles com NIHSS pot escurçar el procés d'evaluació inicial amb objectiu



de seleccionar els pacients que es poden beneficiar dels tractaments de fase aguda.

Diagnòstic diferencial

La semiologia clínica detallada i les exploracions complementàries ens permeten diferenciar l'infart cerebral d'altres entitats cerebrals vasculars i no vasculars o d'altres processos sistèmics.

Lesions estructurals:

- Hemorràgia subdural, intracerebral o subaracnoïdal.
- Malformacions arteriovenoses, aneurismes.
- Tumors cerebrals.
- Infeccions del sistema nerviós central. Abscess cerebral.

Altres entitats no estructurals que poden simular un infart cerebral:

- Hipoglucèmia o hiperglucèmia.
- Hiponatremia.
- Hipercalcèmia.
- Insuficiència hepàtica o renal.
- Crisis epilèptiques parcials. Focalitat postcrítica.
- Vertigen perifèric.
- Aura migranyosa.
- Brots d'esclerosi múltiple.
- Cataplèxia.
- Paràlisi periòdica.
- Infeccions.
- Intoxicacions farmacològiques.
- Encefalopatia hipertensiva.
- Transtorns psiquiàtrics.

Bibliografia

1. Cayuela A, Cayuela L, Escudero-Martínez I, Rodríguez-Domínguez S, González A, Moniche F, et al. Analysis of cerebrovascular mortality trends in Spain from 1980 to 2011. *Neurol (Barcelona, Spain)* [Internet]. [cited 2016 Oct 3];31(6):370–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524042>.
2. Document marc del Pla d'Atenció a la Malaltia Vasculard Cerebral, 2003. Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA), Registre del Conjunt Mínim Bàsic de Dades d'Alta Hospitalària. Doc marc del Pla d'Atenció a la Mal Vasc Cerebral, 2003 Enq Salut Catalunya (ESCA), Regist del Conjunt Mínim Bàsic Dades d'Alta Hosp.
3. Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, Salas T, Vila J, Castell C, et al. [The estimated incidence and case fatality rate of ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease in 2002 in Catalonia]. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2018 Jan 17];60(6):573–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580045>.
4. Ustrell-Roig X, Serena-Leal J. Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cerebrovasculares. *Rev Española Cardiol* [Internet]. Elsevier; 2007 Jul 1 [cited 2018 Nov 20];60(7):753–69. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893207751102>.
5. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack. *Stroke* [Internet]. 2009 Jun [cited 2018 Nov 20];40(6):2276–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19423857>.
6. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. Department of Neurology, University of Iowa, Iowa City 52242-1053.; 1993;24(1):35–41.
7. Lindley RI, Warlow CP, Wardlaw JM, Dennis MS, Slattery J, Sandercock PA. Interobserver reliability of a clinical classification



- of acute cerebral infarction. *Stroke* [Internet]. 1993 Dec [cited 2018 Mar 15];24(12):1801–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8248958>.
8. Prabhakaran S, Chong JY. Risk Factor Management for Stroke Prevention. *Contin Lifelong Learn Neurol* [Internet]. 2014 Apr [cited 2018 Jan 17];20(2 Cerebrovascular Disease):296–308. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24699482>.
 9. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Nontraditional Risk Factors for Ischemic Stroke: An Update. *Stroke* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Oct 10];46(12):3571–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26514189>.
 10. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2010 Jul 10 [cited 2016 Oct 11];376(9735):112–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20561675>.
 11. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* [Internet]. 2016 Aug 20 [cited 2018 Jan 17];388(10046):761–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27431356>.
 12. Kokubo Y. Traditional risk factor management for stroke. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2018 Jan 17];25(1):11–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157106>.
 13. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Derivation and validation of QStroke score for predicting risk of ischaemic stroke in primary care and comparison with other risk scores: a prospective open cohort study. *BMJ* [Internet]. 2013 May 2 [cited 2018 Dec 16];346(may02 1):f2573–f2573. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23641033>.
 14. Parmar P, Krishnamurthi R, Ikram MA, Hofman A, Mirza SS, Varakin Y, et al. The Stroke Riskometer™ App: Validation of a Data Collection Tool and Stroke Risk Predictor. *Int J Stroke* [Internet]. 2015 Feb 10 [cited 2018 Dec 16];10(2):231–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25491651>.
 15. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* [Internet]. 2005 Nov [cited 2018 Nov 20];58(5):688–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16240340>.
 16. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2009 [cited 2018 Nov 20];27(5):502–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/210433>.
 17. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. Vol. 13, *The Lancet Neurology*. 2014. p. 429–38.
 18. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res* [Internet]. NIH Public Access; 2017 Feb 3 [cited 2018 Nov 21];120(3):514–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28154101>.

2. Maneig a la fase aguda

2.1. Codi ictus

EDUCACIÓ A LA POBLACIÓ

El coneixement sobre els símptomes d'ictus i l'actitud davant d'ells per part de la població han anat millorant en els últims anys, tot i que continua sent sub-òptima. Al nostre territori, en el 60% dels pacients que pateixen un ictus agut s'ha realitzat una alerta al Sistema d'Emergències Mèdiques (SEM) per part dels familiars/testimonis, però alguns d'ells continuen sol·licitant atenció mèdica a centres d'atenció primària o acudeixen a un centre hospitalari per medis propis.

Les campanyes d'educació poblacional han demostrat un efecte modest i limitat en el temps pel que fa al percentatge de pacients que alerten al SEM de forma immediata, per la qual cosa es recomana realitzar campanyes massives i continuades.

CODI ICTUS PREHOSPITALARI

Benefici del Codi Ictus i origen de l'activació

El Codi Ictus és un sistema coordinat que permet la ràpida identificació, notificació i trasllat prioritari dels pacients amb sospita d'ictus agut a un centre de referència d'ictus. L'activació del protocol Codi Ictus es pot originar a qualsevol nivell de la cadena assistencial en el moment que un professional identifica un pacient amb clínica suggestiva d'ictus, ja sigui pel SEM, a un centre d'atenció primària o a urgències d'un hospital.

Els sistemes de Codi Ictus han demostrat oferir un benefici clínic per als pacients, gràcies a la reducció dels temps assistencials i a un augment de la taxa de tractaments de reperfusió, que s'arriba a duplicar segons alguns estudis (1).

L'avís immediat al SEM és la via d'activació de codi ictus més eficaç. Diversos estudis han demostrat que l'avís al SEM, en comparació a l'atenció a un hospital o centre primari, permet una atenció especialitzada més precoç, menor temps fins a la realització de la neuroimatge i fins al tractament trombolític i un millor pronòstic funcional dels pacients (2).

L'activació del codi ictus pel SEM inclou el pre-avís al centre receptor, un punt molt important que es relaciona amb una reducció notable dels temps intrahospitalaris i del temps porta-agulla. D'altra banda, l'atenció pel SEM com a primer contacte amb el sistema sanitari permet l'estabilització clínica del pacient i la prevenció de complicacions.

En els últims anys en alguns territoris s'han desenvolupat Unitats d'Ictus mòbil que consisteixen en ambulàncies equipades amb un TC portàtil, laboratori point-of-care i un equip tècnic i professionals especialitzats. Estudis aleatoritzats han demostrat que aquest model organitzatiu permet iniciar el tractament trombolític endovenós més precoçment (40 minuts de diferència) i de forma segura, però fins ara no s'ha demostrat un impacte en el benefici clínic global dels pacients (3).

Criteris de Codi Ictus

Els criteris d'activació de Codi Ictus a Catalunya determinats pel Pla Director de la Malaltia Vasculat Cerebral i consensuats amb comitès d'experts actualment son:

- Temps de l'inici dels símptomes <8h o ictus del despertar o cronologia incerta.
- Sense límit d'edat.
- Situació funcional prèvia d'independència, sense necessitat d'ajuda per altres persones per fer les activitats bàsiques. L'eina RANCOM es va desenvolupar per avaluar de manera ràpida la situació funcional, i considera si el pacient és capaç de vestir-se, mobilitzar-se i anar al bany sense ajuda.

* En aquests moments des del PDMVC no s'han indicat canvis en els criteris si bé caldrà tenir en compte que en base als resultats dels AC DAWN i DEFUSE III, la finestra podrà allargar-se fins les 24 h en un futur proper en aquells pacients que compleixin amb els criteris d'aquests estudis.



Gestió del Codi Ictus pel SEM

Des del moment que el SEM rep una trucada d'avís per part



de la població, es posen en marxa un seguit de processos, que inclou:

- Temps de gestió de la trucada.
- Activació d'un recurs assistencial (ambulància amb suport vital bàsic, intermedi o avançat).
- Temps d'atenció al lloc dels fets.
- Trasllat fins al centre hospitalari receptor d'ictus.
- Pre-avís al centre receptor, indicant els antecedents mèdics del pacient, especialment la presència de fibril·lació auricular, presa d'anticoagulants o cirurgia recent, així com el temps estimat d'arribada.

El centre de coordinació del SEM (CECOS) gestiona i registra l'atenció prehospitalària dels pacients. La formació als tots els professionals implicats, tant de CECOS com assistencials, és bàsica per al òptim funcionament del circuit de codi ictus.

La AHA/ASA recomana uns estàndards de qualitat en el procés prehospitalari: temps des de la trucada fins a la resposta telefònica <90 segons, temps des de la trucada fins a l'arribada de l'ambulància <10 minuts i temps d'atenció al lloc dels fets <15 minuts (4).

L'ús de transport aeri es recomana si el transport per terra fins al centre receptor d'ictus més proper és >1 hora.

Gestió del Codi Ictus inter-hospitalari

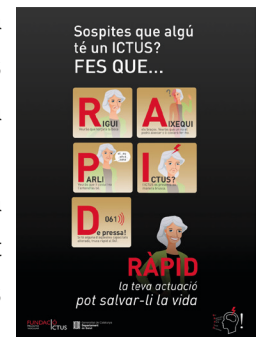
En el cas de que l'activació del Codi Ictus s'origini a un centre d'atenció primària o a urgències d'un hospital sense capacitat per a l'atenció de pacients amb ictus, cal assegurar una ràpida identificació del possible cas d'ictus, avís al SEM de forma immediata per a que es procedeixi a la gestió del trasllat inter-hospitalari de forma immediata. El temps DIDO (door-in door-out, temps des de l'arribada del pacient al centre hospitalari fins a la seva sortida cap al centre d'ictus) idealment ha de ser <20 minuts. No s'ha de realitzar cap exploració de neuroimatge ni analítica, excepte determinació de glicèmia capil·lar. El tractament mèdic general es basa en l'estabilització clínica del pacient, amb els mateixes recomanacions que a nivell pre-hospitalari (veure següent apartat).

Escales prehospitalàries per identificar pacients amb ictus i pacients amb oclusió

de gran vas

S'han descrit diverses escales per identificar els pacients que pateixen un ictus, com son la Cincinnati Pre-Hospital Stroke Scale (SPSS), Face Arm Speech Time (FAST), Los Angeles Pre-Hospital Stroke Screen (LAPSS), Melbourne Ambulance Stroke Screen (MASS), Ontario Prehospital Stroke Screening Tool (OPSS), and Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER), amb una sensibilitat en general superior al 85% (5). La majoria d'aquestes escales consideren els símptomes de parèsia facial, parèsia braquial i alteració de la parla, de manera que l'afectació d'un d'aquests símptomes ha de fer sospitar un ictus. No s'ha demostrat la superioritat de cap d'aquestes escales en la capacitat d'identificar pacients amb ictus.

A Catalunya es va dissenyar l'eina RAPID que permet identificar els pacients amb ictus per part de la població o dels professionals del SEM. L'acrònim RAPID fa referència als 3 símptomes més freqüentment observats en l'ictus: Riu, Aixeca els braços, Parla, Ictus?, De pressa.



Recentment s'han dissenyat diverses escales amb l'objectiu d'identificar a nivell prehospitalari els pacients amb ictus per oclusió de gran vas.

	LAMS	CPSSS	FAST-ED	PASS	RACE
	Nazliel, Stroke 2005 (USA)	Katz, Stroke 2015 (USA)	Lima, Stroke 2016 (USA)	Hastrup, Stroke 2016 (Denmark)	Pérez de la Ossa Stroke 2014 (Catalonia, Spain)
Ítems					
Nivell de consciència		X		X	
Parèsia facial	X		X		X
Debil·litat braquial	X	X	X	X	X
Puny (braquial distal)	X				
Debil·litat crural					X
Desviació oculo-cefàlica		X	X	X	X
Parla / Llenguatge			X		X
Negligència / Agnòsia			X		X
Score (punt de tall per OGV)	0-5 (≥4)	0-4 (≥2)	0-9 (≥4)	0-3 (≥2)	0-9 (≥5)
Sensitivitat/Especificitat	81% / 89%	83% / 40%	61% / 89%	66% / 83%	85% / 68%
Validació prospectiva	SI (AUC 0.70)	NO	NO	NO	SI (AUC 0.79)

L'única escala validada en un estudi prospectiu és l'escala RACE, desenvolupada a Catalunya. Actualment està recomanada i plenament implementada en el protocol de Codi Ictus del SEM, amb una avaluació de >95% dels codis ictus. Per a un punt de tall de RACE ≥5 ha demostrat una sensibilitat del 85% i especificitat del 68% per identificar els pacients amb oclusió de gran vas (6).



ESCALA RACE	
1. Parèsia facial:	
La ganyota en ensenyar les dents és simètrica	0
La ganyota en ensenyar les dents és simètrica és lleugerament asimètrica	1
La ganyota en ensenyar les dents és simètrica és completament asimètrica	2
2. Parèsia braquial:	
Manté el braç contra gravetat >10 segons	0
Manté el braç contra gravetat <10 segons	1
No manté el braç contra gravetat	2
3. Parèsia crural:	
Manté la cama contra gravetat >5 segons	0
Manté la cama contra gravetat <5 segons	1
No manté la cama contra gravetat	2
4. Desviació oculo-cefàlica	
Absent	0
Present	1
5A. Agnòsia / Negligència (si hemiparèsia esquerra)	
<i>Asomatognòsia (no reconeix el costat esquerre del seu cos) / Anosognòsia (no reconeix el déficit)</i>	
No té asomatognòsia ni anosognòsia	0
Asomatognòsia o anosognòsia	1
Asomatognòsia i anosognòsia	2
5B. Afàsia / Llenguatge (si hemiparèsia dreta)	
<i>Donar les següents ordres: "Tanqui els ulls" i "Faci un puny"</i>	
Obeeix les dues ordres	0
Obeeix una ordre	1
No obeeix cap ordre	2
TOTAL	

Mesures terapèutiques a nivell prehospitalari

L'assistència prehospitalària inclou (7):

- En primer lloc l'estabilització clínica segons el suport ABC (airway, breathing, circulaton).
- A continuació és necessari realitzar una valoració específica dels símptomes d'ictus utilitzant eines o escales validades, establir el temps d'inici dels símptomes o última hora vist asimptomàtic.
- Mesurar les constants vitals.
- Determinar el nivell de glicèmia. Administrar sèrum glucosat si glicèmia <60mg/dl. No es recomana l'administració d'insulina a nivell prehospitalari en pacients per hiperglicèmia per problemes de seguretat.
- Administrar oxigen si és necessari, per mantenir SatO₂>94%. No administrar oxigen de forma rutinària.
- Si es detecta hipotensió amb TAS<120, col·locar el pacient en decúbit i administrar sèrum salí.
- El tractament de la hipertensió a nivell prehospitalari no ha demostrat benefici.
- No administrar cap fàrmac antiagregant ni anticoagulant.
- Traslladar el pacient en posició de decúbit supí amb el capçal lleugerament elevat i evitar vòmits durant el trasllat.
- La realització d'un ECG no està recomanada tret que se sospiti una síndrome coronària aguda, ja que podria retardar el trasllat del pacient.

- Es recomana col·locar una via d'accés venós sempre que no retardi el trasllat del pacient.
- Determinar el centre receptor i iniciar el trasllat de forma prioritària.
- A dia d'avui no s'ha demostrat el benefici clínic de cap fàrmac o mesura neuroprotectora a nivell prehospitalari (s'han realitzat estudis aleatoritzats amb nimodipí, sulfat de magnesi i condicionament isquèmic remot), pel que no es recomana la seva administració.
- No s'han identificat cap panell de biomarcadors que permetin diferenciar els pacients amb ictus vs. ictus mímic o ictus isquèmic vs. hemorràgic de forma prou precisa, pel que el seu ús habitual no està recomanat.

Destí del pacient

Tots els pacients als quals s'activi el codi ictus, han de ser atesos al centre receptor d'ictus més proper, on poder rebre atenció especialitzada i tractament trombolític en cas indicat. Els centres receptors d'ictus poden ser Centres Terciàries (amb capacitat de realitzar tractament endovascular), Centres Primaris (amb unitat d'ictus i equip d'ictus) o Centres Comarcals Teleictus (en connexió remota amb un neuròleg expert en ictus).

Actualment no existeix evidència sobre el benefici del trasllat directe a un Centre Terciari dels pacients en els quals se sospita oclusió de gran vas a nivell pre-hospitalari. Les recomanacions internacionals suggereixen procedir al trasllat directe a un Centre Terciari en pacients identificats amb escales prehospitalàries per identificar oclusió de gran vas (entre elles l'escala RACE), sempre que el temps de trasllat no superi els 15-30 minuts respecte al que suposaria el trasllat al centre local (8,9). Davant la manca d'evidència respecte al destí dels pacients amb sospita d'occlusió de gran vas, es recomana la seva inclusió a l'assaig clínic RACECAT, vigent a Catalunya des del 2017.

Recomanacions – Codi Ictus pre-hospitalari

1. Establir campanyes educacionals dirigides a la població per incrementar el coneixement dels símptomes d'ictus i alertar de la necessitat d'avís immediat al SEM.
2. Establir programes formatius continuats dirigits als



professionals del SEM i dels serveis d'urgències i atenció primària per a la ràpida identificació dels pacients amb ictus i l'activació del protocol de codi ictus.

3. Utilitzar una eina simple per identificar els pacients amb ictus per part dels professionals del SEM, com pot ser l'eina RAPID implementada al territori de Catalunya.
4. Utilitzar escales validades per a avaluar la gravetat de l'ictus i identificar els pacients amb oclusió de gran vas, com l'escala RACE implementada al territori de Catalunya.
5. Prioritzar i reduir al màxim els temps de gestió i atenció per part del SEM davant d'un codi ictus.
6. Establir i difondre el protocol assistencial prehospitalari per a ús dels professionals del SEM.
7. Procedir al trasllat prioritari al centre d'ictus més proper al lloc d'atenció. En pacients amb sospita d'oclusió de gran vas, prioritzar la seva inclusió en assajos clínics per determinar el potencial benefici del trasllat directe a un centre terciari.
8. Assegurar l'avís al centre receptor per part del SEM previ a l'arribada del pacient.

CODI ICTUS INTRAHOSPITALARI

L'impacte entre el temps fins al tractament i el pronòstic clínic ha estat demostrat consistentment a multitud d'estudis clínics. Per cada minut de retard fins al tractament trombolític endovenós es perden 1.8 dies de vida sana (9). Per al tractament endovascular, per cada minut de retard fins al tractament es perden 4,2 dies de vida sana (10). Aquesta evidència ens obliga a optimitzar al màxim els circuits d'atenció hospitalaris i establir uns estàndards de qualitat.

És necessari que els hospitals i serveis d'urgències implementin processos d'actuació eficients per al maneig dels pacients amb ictus a urgències o ingressats a l'hospital, que permetin la seva atenció especialitzada i inici de tractament específic en el menor temps possible. La determinació d'un responsable d'ictus del centre és un punt crucial per aconseguir uns resultats satisfactoris. El registre i anàlisis periòdic dels resultats permet identificar punts de millora en els sistemes intra-hospitalaris.

S'han publicat multitud d'estudis demostrant l'efecte de

diferents mesures per escurçar els temps assistencials, com son l'atenció integrada a l'àrea d'urgències o radiologia, l'ús de sistemes point-of-care per a l'anàlítica de coagulació, etc....

Actualment no es considera necessari esperar el resultat de l'anàlítica per a iniciar el tractament trombolític endovenós a no ser que es sospiti o consti com a antecedent alguna alteració de la coagulació. Tampoc és necessari esperar a la realització de la radiografia de tòrax o del ECG, tot i que es recomana el monitoratge cardíac del pacient durant el tractament trombolític.

L'ús sistemàtic de l'escala NIHSS per part dels professionals mèdics o infermeria, i de l'escala Canadenca per infermeria, permet una avaluació estandarditzada i permet detectar canvis significatius en l'estat neurològic del pacient durant la seva estada hospitalària. En general es considera significatiu un empitjorament de 4 o més punts en l'escala NIHSS o més d'un punt de l'escala Canadenca.

Les recomanacions pel que fa als temps intra-hospitalaris son (4):

- Temps des de l'arribada fins a la realització del TC cranial: <20 minuts.
- Temps des de l'arribada fins a l'inici del tractament trombolític endovenós: <35 minuts (recomanacions europees), <60 minuts en el 80% dels casos (recomanacions americanes). El Departament de Salut de Catalunya estableixen uns objectius per a cada tipus de centre hospitalari (Centre Terciari, Primari o Teleictus), que van variant cada any en funció dels temps assolits.
- Temps des de l'arribada fins a la punció femoral en pacient que reben tractament endovascular: <60 minuts.

Recomanacions – Codi Ictus intrahospitalari

1. Establir protocols d'actuació intrahospitalaris que permetin una atenció ràpida dels pacients amb ictus.
2. Iniciar el tractament trombolític endovenós amb un temps porta-agulla <45 minuts en CPI, i < 30 minuts en CTI.
3. En cas de tractament endovascular, iniciar la intervenció amb un temps porta-punició femoral <60 minuts.
4. Utilitzar l'escala NIHSS com a escala estandarditzada pel



monitoratge clínic dels pacients.

Bibliografia

1. Relevance of prehospital stroke code activation for acute treatment measures in stroke care: a review. Baldereschi M, Piccardi B, Di Carlo A, Lucente G, Guidetti D, Consoli D, Provinciali L, Toni D, Sacchetti ML, Polizzi BM, Inzitari D; Promotion and Implementation of Stroke Care in Italy Project – Working Group. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34: 182-90.
2. Pérez de la Ossa N, Sanchez-Ojanguren J, Palomeras E, Millan M, Arenillas JF, Dorado L, et al. Influence of the stroke code activation source on the outcome of acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2008; 70: 1238-1243.
3. Ebinger M, Winter B, Wendt M, Weber JE, Waldschmidt C, Rozanski M, Kunz A, Koch P, Kellner PA, Gierhake D, Villringer K, Fiebach JB, Grittner U, Hartmann A, Mackert BM, Endres M, Audebert HJ; STEMO Consortium. Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311: 1622-31.
4. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Edward C. Jauch, Jeffrey L. Saver, Harold P. Adams, Askiel Bruno, J.J. Connors, Bart M. Demaerschalk, Pooja Khatri, Paul W. McMullan, Adnan I. Qureshi, Kenneth Rosenfield, Phillip A. Scott, Debbie R. Summers, David Z. Wang, Max Wintermark, Howard Yonas, on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. *Stroke.* 2013; 44: 870-947.
5. Brandler ES, Sharma M, Sinert RH, Levine SR. Prehospital stroke scales in urban environments: a systematic review. *Neurology.* 2014; 82: 2241-2249.
6. Perez de la Ossa N, Carrera D, Gorchs M, Querol M, Millán M, Gomis M, Dorado L, López-Cancio E, Hernández-Pérez M, Chicharro V, Escalada X, Jiménez X, Dávalos A. Design and validation of a prehospital stroke scale to predict large arterial occlusion: the rapid arterial occlusion evaluation scale. *Stroke.* 2014; 45: 87-91.
7. EAN-ESO guideline for the pre-hospital management of stroke. Kobayashi A, Czlonkowska A, Ford GA, Fonseca C, Luijckx GJ, Korv J, Pérez de la Ossa N, Price C, Russell D, Tsiskaridze A, Messmer-Wullen M, De Keyser J. *Eur J Neurol* 2017 [in press].
8. Pride GL, Fraser JF, Gupta R, Alberts MJ, Rutledge JN, Fowler R, Ansari SA, Abruzzo T, Albani B, Arthur A, Baxter B, Bulsara KR, Chen M, Delgado Almandoz JE, Gandhi CD, Heck D, Hetts SW, Hirsch JA, Hussain MS, Klucznik R, Lee SK, Mack WJ, Leslie-Mazwi T, McTaggart RA, Meyers PM, Mocco J, Prestigiacomo C, Patsalides A, Rasmussen P, Starke RM, Sunenshine P, Frei D, Jayaraman MV; Standards and Guidelines Committee of the Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS). Prehospital care delivery and triage of stroke with emergent large vessel occlusion (ELVO): report of the Standards and Guidelines Committee of the Society of Neurointerventional Surgery. *J Neurointerv Surg.* 2017; 9: 802-812.
9. Fiehler J, Cognard C, Gallitelli M, Jansen O, Kobayashi A, Mattle HP, Muir KW, Mazighi M, Schaller K, Schellinger PD. European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). *Int J Stroke.* 2016; 11: 701-16.



10. Meretoja A, Keshtkaran M, Saver JL, Tatlisumak T, Parsons MW, Kaste M, Davis SM, Donnan GA, Churilov L. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke*. 2014 Apr;45:1053-8.
11. Meretoja A, Keshtkaran M, Tatlisumak T, Donnan GA, Churilov L. Endovascular therapy for ischemic stroke: Save a minute-save a week. *Neurology*. 2017; 88: 2123-2127.



2.2. Tractaments de reperfusió

2.2.1. Fibrinòlisi endovenosa

Després de la publicació els anys 90 dels estudis National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) I i II (1) i European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) II (2,3), l'administració endovenosa de l'activador recombinant tissular del plasminògen (rtPA, Alteplasa) està indicada en pacients amb ictus isquèmic agut de menys de 3 hores des de l'inici dels símptomes. Posteriorment, l'estudi ECASS III (4) publicat l'any 2008 va demostrar que l'administració de rtPA endovenós entre 3 i 4.5 hores des de l'inici dels símptomes també millorava el pronòstic dels pacients amb ictus agut, comparat amb placebo (millora absoluta de 7,2%), tot i que incrementava el risc de transformació hemorràgica simptomàtica (de 0,2 a 2,4%).

L'efecte del rtPA és temps-dependent: el nombre necessari a tractar (NNT) per reduir una mort o discapacitat és de 2 en els primers 90 minuts, de 7 en els primers 180 minuts i de 14 entre 180 i 270 minuts (4).

El tractament amb rtPA endovenós (0,9mg / kg, màxim 90mg, 10% en bolus i resta a passar en una perfusió contínua durant 60 minuts) està indicat en tot pacient amb ictus isquèmic de menys de 4,5 hores d'evolució sense contraindicacions, i s'ha d'administrar el més ràpid possible (CLASSE I, NIVELL A).

El tractament trombolític endovenós sembla ser segur en hospitals amb diferents nivells assistencials sempre que el pacient sigui valorat per un metge amb experiència en ictus i l'estudi de neuroimatge avaluat per un metge expert (5). Quan sigui possible, s'hauria d'explicar els riscos i beneficis al pacient o familiars abans de l'inici del tractament, però mai endarrerir l'administració del mateix.

Encara que en els assajos clínics randomitzats de la fibrinòlisi endovenosa no es van incloure a pacients menors de 18 anys o majors de 80 anys, múltiples estudis observacionals (6,7) suggereixen que pacients amb bona qualitat de vida prèvia es beneficien del tractament fibrinolític independentment de la seva edat (CLASSE I, NIVELL A). Pel fet de no estar autoritzat a Europa es recomana demanar consentiment informat, sense

que això condicioni un endarreriment de l'administració del tractament. En pacients amb discapacitat prèvia (mRS>2) el benefici del tractament podria ser menor, i associar-se a una major mortalitat. Tot i així, el tractament amb rtPA endovenós es podria administrar després d'avaluar riscos / beneficis i d'acord amb la qualitat de vida prèvia, voluntats anticipades o preferències familiars (CLASSE IIB, NIVELL B).

La gravetat de l'ictus definida per un NIHSS> 25 es considera una contraindicació per al tractament fibrinolític per les agències reguladores europees, tot i que l'evidència actual no recolza l'exclusió del tractament per motius de gravetat clínica. L'administració de fibrinòlisi endovenosa en pacients amb ictus lleus (NIHSS<4) o que estan millorant ràpidament està indicada sempre i quan els dèficits es consideren discapacitants (CLASSE I, NIVELL B) o hi hagi evidència d'oclusió intracranial.

Per a l'administració de rtPA endovenós és necessària la realització prèvia d'un estudi de neuroimatge (habitualment tomografia computeritzada (TC) simple) que descarti la presència d'una hemorràgia cerebral o una altra lesió cerebral que justifiqui els símptomes. La presència d'una lesió isquèmica aguda extensa en la neuroimatge (definida per la detecció de signes isquèmics precoços en més de 1/3 del territori de l'artèria cerebral mitjana) contraindica l'administració del tractament fibrinolític en la finestra de 3-4.5 h. Respecte a l'Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), l'estudi NINDS va mostrar que els signes precoços extensos d'ictus definits segons criteris ASPECTS en pacients amb ictus de <3 hores no s'associen a una mala resposta al tractament fibrinolític (8). De fet aquesta contraindicació no està present en les guies de l'American Heart Association (AHA). Malgrat això, la presència d'una puntuació en l'escala ASPECTS menor de 7 punts ens obliga a assegurar que no existeixi un error en la determinació de l'hora d'inici dels símptomes. L'ús de neuroimatge multimodal podria ser útil per a la millor selecció de pacients per a la fibrinòlisi endovenosa, però no es recomana en la pràctica clínica rutinària (CLASSE III, NIVELL C), on es prioritza la rapidesa en el maneig del pacient.

Un assaig clínic recentment publicat (WAKE-UP stroke) (ref) ha demostrat que en pacients amb ictus del despertar o amb hora d'inici dels símptomes desconegut, la discordança (mismatch) entre la afectació a la seqüència de difusió i la absència de



afectació a la seqüència FLAIR a la RM cerebral permet la administració de trombòlisi endovenosa de forma segura i més eficaç que el placebo (CLASSE II, NIVELL B). És important, però, destacar que aquets pacients van ser exclosos del tractament de reperfusió endovascular posterior, i per lo tant, en ictus amb oclusió de gran vas amb inici desconegut dels símptomes el tractament de elecció és el endovascular primari.

L'ús d'rtPA endovenós en pacients amb ictus que debuten amb crisis comicials està recomanat quan es puguin atribuir els símptomes neurològics a un ictus isquèmic agut (CLASSE IIa, NIVELL C).

L'ús de la fibrinòlisi endovenosa en pacients amb cirurgia major o un infart de miocardi en els 3 mesos previs pot considerar-se, avaluant el risc / benefici abans d'iniciar el tractament (CLASSE IIb, NIVELL C).

L'ús del rtPA endovenós en pacients en tractament amb heparina a dosis plenes o Acenocumarol amb INR > 1.7 està contraindicat. Donat que a nivell europeu l'administració de tPA ev està contraindicat en pacients sota tractament amb acenocumarol independentment del INR es recomana en aquests casos demanar consentiment informat, sense que això condicioni un endarreriment de l'administració del tractament. En el cas dels inhibidors directes de la trombina o inhibidors directes del factor Xa també està contraindicat, excepte si l'anamnesi confirma que el pacient ha pres l'última dosi d'aquests fàrmacs més de 2 dies abans (assumint una funció renal i proves de coagulació normals) (CLASSE III, NIVELL C). En el cas de pacients en tractament amb dabigatran es podria utilitzar el reversor idarucizumab per administrar tPA ev, malgrat que encara solament es disposen dades de series de casos aïllats.

En pacients sense antecedents de disràsies sanguínies o tractaments anticoagulants, no cal esperar al resultat del recompte de plaquetes o la coagulació sanguínia per administrar el tractament fibrinolític (CLASSE IIa, NIVELL B).

Previ a l'inici de la fibrinòlisi endovenosa i durant les següents 24 hores, la pressió arterial hauria de mantenir-se per sota de 185/110 mmHg (CLASSE I, NIVELL B). La detecció de xifres tensionals més elevades s'han associat amb complicacions

hemorràgiques després de l'íctus isquèmic (9).

En els assajos clínics de trombòlisi endovenosa l'inici del tractament antitrombòtic de prevenció secundària amb antiagregants o anticoagulants es va posposar 24 hores després de l'administració del fibrinolític endovenós, amb la realització d'un estudi de neuroimatge de control que descarti la transformació hemorràgica de l'íctus. No obstant això, s'ha descrit que l'inici d'antitrombòtics després de descartar complicacions hemorràgiques mitjançant una neuroimatge de control realitzada entre les 6 i les 12 hores és segur (11), per la qual cosa és raonable avançar la mateixa si es considera necessari iniciar precoçment un tractament antitrombòtic. (CLASSE IIb, NIVELL B)

Mitjançant l'anàlisi post hoc dels assajos clínics, s'han identificat com a factors que podrien estar associats amb un increment del risc de patir una transformació hemorràgica després de l'ús de rtPA ev (10): glucèmia elevada (> 400 mg/dl contraindica l'administració de fibrinòlisi), antecedents de diabetis mellitus, gravetat basal de l'íctus, edat avançada, temps des de l'inici dels símptomes fins al tractament perllongat, ús previ d'aspirina, antecedent d'insuficiència cardíaca congestiva. No obstant això, cap d'aquests factors va revertir l'efecte beneficiós global del rtPA endovenós.

Contraindicacions de fibrinòlisi endovenosa

- Traumatisme crani-encefàlic important o infart isquèmic en els 3 mesos previs.
- Símptomes suggestius d'una hemorràgia subaracnoïdal.
- Punció arterial en un lloc no compresible en els 7 dies previs.
- Història d'hemorràgia intracranial prèvia.
- Neoplàsia intracranial, malformació arterio-venosa o aneurisma.
- Cirurgia intracranial o intra-espinal recent (3 mesos).
- Pressió arterial elevada que no sigui controlable amb els fàrmacs habituals (TAS > 185 i / o TAD > 110 mmHg).
- Hemorràgia interna activa o els 21 dies previs, o antecedents de tumor maligne gastrointestinal.
- Diàtesi hemorràgica aguda.
- Plaquetes < 100.000 / mm³.
- Tractament amb heparina a dosis plenes a les 48 hores



prèvies.

- Tractament amb Acenocumarol / Warfarina amb un INR > 1,7 o TP > 15 segons.
- Tractament amb inhibidors directes de la trombina o inhibidors directes del factor Xa (excepte en el casos comentats previament).
- Glucèmia sanguínia < 50 mg / dl (2,7 mmol / L) o > 400 mg/dl que no es poden corregir durant la finestra terapèutica de la fibrinòlisis.
- Hipodensitat al TC cranial suggestiva d'infart isquèmic establert > 1/3 de l'hemisferi cerebral.
- Ictus secundari a endocarditis infecciosa. La trombòlisi endovenosa s'ha associat a alta freqüència de complicacions hemorràgiques i mals resultats funcionals, per la qual cosa no es recomana.
- Dissecció d'aorta concomitant.

Contraindicacions relatives

(L'experiència actual suggereix que en circumstàncies

favorables després d'avaluar risc / benefici i amb vigilància estreta, els pacients podrien rebre el tractament fibrinolític endovenós tot i presentar 1 o més de les següents contraindicacions "relatives").

- Dèficits lleus o que milloren ràpidament que no es considera que deixin discapacitat; es deixa a criteri del clínic l'administració de tractament (CLASSE IIb, NIVELL C), i en tot cas mai no demorar el tractament.
- Embaràs.
- Part en els 14 dies previs.
- Cirurgia major o traumatisme greu (no cranial) en els 14 dies previs.
- Hemorràgia gastrointestinal o del tracte urinari recent (fora dels 21 dies previs).
- Infart agut de miocardi recent (en els 3 mesos previs).
- Múltiples microhemorràgies conegudes previament en una RM cerebral.
- Petits aneurismes (<10mm) o malformacions arteriovenoses cerebrals no tractats sense antecedents de ruptura prèvia.

Bibliografia

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M: Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025.
3. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P: Randomised doubleblind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-1251.
4. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New Engl J Med* 2008; 359: 1317-1329.
5. Hill MD, Buchan AM: Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ* 2005;172:1307-1312.
6. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD: Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-829.



7. van Oostenbrugge RJ, Hupperts RM, Lodder J: Thrombolysis for acute stroke with special emphasis on the very old: experience from a single Dutch centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:375-377.
8. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR: Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke* 2005;36:2110-2115.
9. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM: Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke* 2003;34:799-800.
10. Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CA, Marks MP, Albers GW: Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007;38:2275-2278.
11. Amaro S, Llull L, Urra X, Obach V, Cervera Á, Chamorro Á. Risks and benefits of early antithrombotic therapy after thrombolytic treatment in patients with acute stroke. *PLoS One*. 2013 Aug 8;8(8):e71132. doi: 10.1371/journal.pone.0071132.
12. Asaithambi G, Adil MM, Qureshi AI. Thrombolysis for ischemic stroke associated with infective endocarditis: results from the nationwide inpatient sample. *Stroke* 2013;44:2917-2919.
13. Mishra NK, Ahmed N, Davalos A, Iversen HK, Melo T, Soenne L, Wahlgren N, Lees KR; SITS and VISTA collaborators. Thrombolysis outcomes in acute ischemic stroke patients with prior stroke and diabetes mellitus. *Neurology*. 2011 Nov 22;77(21):1866-72. doi: 10.1212/WNL.0b013e318238ee42.

2.2.2. Tractament endovascular

El tractament endovascular en l'íctus es va començar a utilitzar ja fa dècades. Tot i així, els assajos clínics aleatoritzats publicats abans de 2015 no van demostrar la seva eficàcia (Broderick et al., 2013; Ciccone et al., 2013; Kidwell et al., 2013). Des de llavors, s'han publicat 6 assajos clínics aleatoritzats amb resultats positius (Berkhemer et al., 2015; Campbell et al., 2015; Goyal et al., 2015; Jovin et al., 2015; Saber et al., 2015; Bracard et al., 2016) i s'han realitzat metanàlisis amb dades individuals dels pacients inclosos en els assajos que han demostrat una clara superioritat del tractament endovascular respecte al tractament únicament mèdic dels pacients (Goyal et al., 2016). Aquests assajos clínics han demostrat seguretat del tractament endovascular i benefici clínic avaluat en una millor recuperació funcional als 3 mesos de l'íctus. A l'estudi ESCAPE hi va haver una mortalitat significativament menor en el grup de trombectomia que en el control (Goyal et al., 2015), si bé aquest benefici va ser menor o no es va observar en la resta dels assajos. La trombectomia s'ha associat també a una millor funció cognitiva (López-Cancio et al., 2017), i el seguiment perllongat dels pacients inclosos en els estudis REVASCAT i MR CLEAN han demostrat la persistència del benefici funcional a l'any i dos anys de la trombectomia, respectivament (Dávalos et al., 2017, van den Berg et al., 2017). Els motius responsables d'aquest avenç en el tractament endovascular semblen ser; un tractament més ràpid dels pacients, una millor selecció d'aquells pacients amb major probabilitat de respondre a la reperfusió pel fet de tenir una lesió establerta de mida petita abans del tractament, i la utilització d'una nova generació de dispositius de trombectomia, els stent retrievers, que aconseguen una reperfusió satisfactòria del vas en un percentatge major de pacients i de forma més ràpida que els dispositius de trombectomia previs o que la trombòlisi farmacològica intrarterial. Per aquest motiu la utilització dels dispositius de reperfusió previs a l'ús dels stent retrievers pràcticament ha desaparegut.

En els assajos clínics que han demostrat l'eficàcia de la trombectomia mecànica, s'han inclòs pacients sense discapacitat prèvia a l'íctus ($mRS < 2$), la majoria amb dèficits neurològics moderats o greus ($NIHSS \geq 6$), sense lesions extenses establertes en el TC ($ASPECTS \geq 6$) i tractats en les primeres 6-8 hores de l'íctus, i en la majoria de casos amb

administració prèvia de trombòlisi sistèmica. De fet, 3 dels 6 assajos clínics positius de trombectomia (EXTEND-IA, SWIFT-PRIME, THRACE) van estudiar l'efecte de la trombectomia de rescat després de la trombòlisi sistèmica, per la qual cosa els pacients amb criteris d'exclusió per rebre trombòlisi es van excloure d'aquests assajos. Tots o la majoria dels assajos clínics de trombectomia van excloure també pacients amb hipertensió resistent al tractament ($PAS > 185/PAD > 110$), alteracions de la coagulació (p. ex. $INR > 3$, plaquetopenia $< 30000/dL$), xifres de glucèmia extremes ($< 50 mg/dl$ o $> 400 mg/dl$), insuficiència renal greu, embarassades, lesions isquèmiques establertes extenses ($ASPECTS < 6$), etiologies inhabituals com vasculitis o disseccions intracranials o pacients amb antecedent d'al·lèrgia greu al contrast iodat o a metalls com el níquel o el titani.

No obstant això, en un estudi observacional que va comparar pacients tractats amb trombectomia que no complien els criteris d'inclusió de l'estudi REVASCAT amb els pacients inclosos en l'assaig, tots els subgrups de pacients tractats amb trombectomia van tenir una millor evolució clínica que els pacients que només van rebre tractament mèdic, la qual cosa suggereix que existeixen més pacients amb característiques diferents dels inclosos en els assajos també es poden beneficiar del tractament (Urra et al., 2016).

Petits estudis observacionals han suggerit que pacients amb infarts establerts grans podrien beneficiar-se també de la trombectomia (Rebello et al., 2017; Desilles et al., 2017), i recentment s'ha publicat un estudi de la col·laboració HERMES que ha analitzat les troballes de TC basal dels principals assajos clínics de trombectomia i mostra que el tractament endovascular es més eficaç que el tractament mèdic en pacients amb $ASPECTS$ menors de 6 tot i que en aquests pacients el risc d'hemorràgia intracraneal simptomàtic va ser més gran que en el grup control (San Román et al. 2018).

Les anàlisis dels pacients inclosos en aquests assajos han emfatitzat la gran importància d'un tractament precoç dels pacients (Saber et al., 2016), de manera que l'interval de confiança de l'estimació del benefici arriba a l'absència del benefici a les 7 hores i 18 minuts de temps d'evolució de l'íctus. No obstant això, recentment s'han interromput dos assajos clínics que van estudiar el benefici de la trombectomia

en finestres temporals tardanes. En l'estudi DAWN es van incloure pacients amb ictus isquèmic secundari a oclusió proximal de 6 a 24 hores d'evolució, amb un dèficit neurològic moderat a greu i un infart petit quantificat en imatges de difusió o TC perfusió mitjançant un programari especialitzat (RAPID), aleatoritzant-se a trombectomia mitjançant l'stent retriever Trevo® vs tractament mèdic. El benefici en el grup de trombectomia va ser similar a l'observat en els assajos clínics en finestres temporals precoces, pel que aquest estudi es va finalitzar precoçment per eficàcia(1). L'estudi DEFUSE-3(2) (que va estudiar l'efecte de la trombectomia en la finestra temporal de 6 a 16 hores en pacients amb mismatch determinat per estudis de TC o RM multimodal també s'ha interromput precoçment perquè una anàlisi intermèdia va suggerir una alta probabilitat de benefici de la trombectomia.

En els assajos clínics recents que han demostrat l'eficàcia de la trombectomia es van emprar majoritàriament dispositius stent retriever. No obstant això, durant els últims anys han aparegut nous catèters d'accés distal que permeten la recanalització arterial amb una eficàcia similar als stent retrievers. Si bé, el benefici clínic absolut en assajos clínics com el THERAPY que van utilitzar aquesta tècnica va ser menor que en la resta d'assajos clínics (Mocco et al., 2016), en un assaig clínic en el qual es van comparar ambdues tècniques no es van observar diferències significatives en el grau de recanalització i tampoc en la recuperació funcional dels pacients (Lapergue et al., 2017). S'ha descrit que la combinació d'ambdues tècniques (stent retriever i aspiració) podria permetre una recanalització més ràpida, si bé no existeixen assajos aleatoritzats que hagin avaluat l'eficàcia d'aquesta estratègia combinada de forma sistemàtica.

La majoria de pacients inclosos en els assajos de trombectomia tenien oclusions arterials proximals de circulació anterior. En l'anàlisi de subgrups dels assajos clínics de trombectomia es va observar un benefici del tractament en pacients amb diferents oclusions arterials, sent l'estimació del benefici màxima en pacients amb oclusió de l'artèria caròtida terminal i menor en pacients amb oclusions distals (M2) de l'artèria cerebral mitja (Goyal et al., 2016). Alguns dels assajos clínics van permetre la inclusió de pacients amb oclusions en tàndem (de l'artèria caròtida extracranial i d'artèries intracranials) i aquests es beneficiaven del tractament tant com els

pacients amb oclusions intracranials aïllades. No existeixen estudis aleatoritzats sobre la millor estratègia terapèutica en pacients amb lesions en tàndem. Una opció es la realització d'angioplàstia amb o sense stenting de la lesió extracranial si no hi ha contraindicacions per a un tractament antiagregant doble, seguida de la trombectomia de l'oclusió intracranial. L'altra opció és un cop franquejada l'estenosi/oclusió de la lesió extracranial, fer una trombectomia de l'oclusió intracranial i deixar per un segon temps l'stenting de la extracranial. Existeix escassa evidència sobre l'eficàcia de la trombectomia en oclusions de territori posterior, i hi ha un assaig clínic en marxa per avaluar-la (van der Hoeven et al., 2013).

Donada l'evidència, que el retard al tractament trombolític sistèmic empitjora el pronòstic funcional dels pacients i tenint en compte, l'absència d'un excés de complicacions en pacients tractats mitjançant la combinació de trombòlisi sistèmica i trombectomia mecànica, no existeixen actualment motius per evitar el tractament trombolític en pacients que compleixin criteris per al mateix. No obstant això, l'eficàcia de la trombòlisi endovenosa amb tPA en pacients amb oclusió proximal és limitada, i l'eficàcia de la trombectomia és encara més dependent del temps, per la qual cosa en la majoria de centres es procedeix a la trombectomia sense esperar a completar la perfusió de la dosi standard de tPA. S'ha demostrat que equips especialitzats poden administrar el tractament trombolític en 20-25 minuts si se simplifiquen les proves complementàries a realitzar durant l'avaluació inicial dels pacients, incloses les proves de neuroimatge (Meretoja et al., 2012; Meretoja et al., 2013). No obstant això, l'adquisició d'un estudi angiogràfic no invasiu és de gran utilitat per indicar el tractament endovascular i planificar-ho, per la qual cosa es considera un estudi estàndard en tot pacient candidat a trombectomia, si bé la seva adquisició és sol realitzar després de l'inici del tractament trombolític sistèmic en pacients candidats a rebre-ho per no retardar l'inici del mateix. Les tècniques de perfusió basades en TC o RM podrien aportar una informació especialment valuosa en finestres terapèutiques tardanes, de fet, els dos recents assajos clínics que han avaluat l'eficàcia de la trombectomia respecte al tractament mèdic en ictus de més de 6 hores d'evolució van seleccionar a pacients amb mismatch entre el teixit hipoperfós i el teixit lesionat(1).

L'experiència sobre l'eficàcia de la trombectomia és menor



en pacients que no són candidats a trombòlisi sistèmica, ja sigui per motius temporals o per altres contraindicacions per rebre tractament sistèmic. No obstant això, els assajos clínics MR CLEAN, ESCAPE i REVASCAT van incloure aquests pacients, i no va haver-hi diferència alguna en el benefici observat en aquests pacients respecte a aquells en els quals la trombectomia es va realitzar després de la trombòlisi. Fins i tot en pacients amb ictus secundaris a endocarditis infecciosa s'ha descrit que la trombectomia sembla ser segura i eficaç quant a la milloria neurològica dels pacients (Ambrosioni et al., 2017), a diferència de la trombòlisi sistèmica, encara que la mortalitat global en aquests pacients pot ser major a causa de la gravetat de la patologia subjacent.

Des de fa anys s'ha observat en estudis observacionals que la realització del tractament endovascular sota anestèsia general podia associar-se a pitjors resultats funcionals (Jumaa et al., 2010). Aquestes troballes s'han confirmat en la metanàlisi de set assajos clínics de trombectomia en els quals l'anestèsia general es va associar a pitjor pronòstic després d'ajustar per diferències basals en factors pronòstics rellevants, si bé l'anestèsia no va anul·lar totalment l'efecte del tractament ja que els pacients tractats amb anestèsia general també es van beneficiar davant del tractament mèdic (Campbell et al., 2017). L'assaig clínic SIESTA (Schönenberger et al., 2016) no va demostrar diferències significatives en els resultats clínics de pacients tractats amb o sense anestèsia general, però es tracta d'un assaig unicèntric que va incloure un nombre modest de pacients, per la qual cosa l'interval de confiança de les estimacions del mateix és ampli i el potencial efecte deleteri de l'anestèsia general durant el tractament endovascular de l'ictus segueix sent preocupant.

A causa de la gran importància del retard al tractament en les teràpies de reperfusió del ictus isquèmic, molts sistemes sanitaris s'han organitzat de manera que es pugui administrar precoçment la trombòlisi sistèmica. Davant l'evidència de l'eficàcia de la trombectomia mecànica, és possible que alguns pacients com els que presenten contraindicacions per la trombòlisi sistèmica, no es beneficiïn de ser transportats a centres hospitalaris que no puguin oferir la trombectomia. Tampoc es coneix la seguretat i el possible benefici de traslladar a pacients amb ictus a centres terciaris que poden oferir qualsevol tractament de reperfusió però que

poden requerir trasllats més perllongats. L'estudi RACECAT (ClinicalTrials.gov NCT02795962) està comparant en pacients amb ictus amb alta probabilitat de tenir una oclusió de gran vas proximal sobre la base d'una puntuació alta en l'escala RACE l'estratègia de traslladar-los directament a un centre de teràpia endovascular versus a un centre local. L'objectiu primari de l'estudi és la discapacitat funcional als 3 mesos de l'ictus, i els resultats finals s'esperen per 2019.

El benefici de la trombectomia s'ha demostrat en centres amb experiència que disposen d'equips formats per diferents especialistes, habitualment neuròlegs vasculars, neurointervencionistes, anestesiològics i infermeria especialitzada. Aquests equips estan disponibles de forma contínua (24h/7d) de forma presencial o amb temps de resposta ràpida (menys de 30 minuts) i treballen seguint protocols consensuats segons l'evidència disponible a cada moment.

A Catalunya, els equips humans pel tractament endovascular estan formats per un neuròleg vascular, un neurointervencionista, un anestesista i la infermeria especialitzada. Aquests equips estan disponibles 24/365.

Recomanacions

- En pacients amb ictus isquèmic de menys de 8 hores d'evolució amb oclusió proximal de gran vas en territori anterior (caròtida interna intracranial o segment 1 de l'artèria cerebral mitja) es recomana el tractament endovascular mitjançant trombectomia mecànica. (CLASSE I NIVELL A).
- Per la trombectomia es recomana emprar preferentment sistemes stent retrievers (CLASSE I NIVELL A). És possible que altres dispositius que permetin una reperfusió segura també resultin beneficiosos. En concret, la revascularització mitjançant aspiració i sobretot la combinació de dispositius stent retriever amb aspiració podrien oferir resultats clínics similars (CLASSE IIa NIVELL B-R).
- Pacients amb oclusions en tàndem de la circulació intracranial i de la caròtida extracranial es beneficien de la trombectomia (CLASSE I NIVELL A). En quan l'stenting sobre l'oclusió/estenosi extracranial, s'haurà de valorar

- individualment el risc de complicacions hemorràgiques de la antiagregació doble necessària després de la col·locació d'un stent versus el risc de trombosi recurrent de la caròtida si no es col·loca l'stent (CLASSE IIa NIVELL C-LD).
- En pacients que compleixen criteris per a tractament sistèmic amb tPA es recomana administrar-ho sense demores (CLASSE I NIVELL A). Tampoc es recomana demorar el tractament endovascular per completar la perfusió sistèmica de tPA (CLASSE IIa NIVELL B-R).
 - Si bé la majoria de pacients inclosos en els assajos clínics de trombectomia van rebre tPA, també es recomana la trombectomia mecànica en pacients amb algunes de les circumstàncies que es consideren contraindicacions per a l'administració de tPA: antecedent d'hemorràgia intracranial, ictus isquèmic recent, cirurgia o punció arterial recent, hemorràgia sistèmica recent, plaquetopenia lleu ($>30000/\mu\text{L}$), anticoagulació en rang terapèutic (CLASSE I NIVELL A). La trombectomia podria ser segura i eficaç en l'ictus secundari a endocarditis infecciosa (CLASSE IIb NIVELL C-LD).
 - Atès que s'han exclòs generalment dels assajos, existeixen dubtes sobre la seguretat del procediment i no es recomana la trombectomia en pacients amb hipertensió arterial resistent al tractament ($\text{PAS}>185/\text{PAD}>110$), amb alteracions greus de la coagulació o nivells supraterapèutics d'anticoagulació (p. ex $\text{INR}>3$, plaquetopenia $<30000/\mu\text{L}$), xifres extremes de glucèmia, insuficiència renal greu ($\text{Cr}>3 \text{ mg/dl}$) o en pacients amb antecedent d'al·lèrgia greu al contrast iodat o a components dels dispositius de trombectomia (CLASSE IIa NIVELL C-EO).
 - Es desconeix la utilitat real de la trombectomia en pacients amb oclusions d'altres artèries intracranials, com els segments 2 i 3 de l'artèria cerebral mitja, les artèria cerebral anterior, posterior, vertebral o basilar, o en oclusions aïllades de caròtida extra cranial, si bé és raonable realitzar el tractament quan l'oclusió ocasiona un dèficit neurològic significatiu i el tractament es pot realitzar en les primeres hores de l'ictus, en absència d'una lesió establerta extensa (CLASSE IIa NIVELL B-R).
 - Pacients amb ictus per oclusió de la TICA o M1 de més de 8 hores d'evolució, fins a 24 hores, podrien beneficiar-se igualment de la trombectomia si tenen un dèficit neurològic moderat a greu i un infart petit determinat per tècniques d'imatge avançada (seqüències de difusió en RM o TC perfusió) (CLASSE I NIVELL A).
 - La realització del procediment endovascular sota anestèsia general podria associar-se a un menor benefici del tractament, per la qual cosa per general no es recomana tret que sigui necessari per motius individuals del pacient (CLASSE III NIVELL B-R). En tot cas, s'ha d'intentar minimitzar els retards al tractament amb motiu dels procediments anestèsics (CLASSE I NIVELL A).
 - És raonable plantejar de forma individualitzada el tractament de determinats pacients amb discapacitat prèvia, particularment si en funció de la resta de patologies concomitants, el dèficit neurològic i l'extensió de la lesió establerta en neuroimatge, es considera que el tractament pot tenir un impacte significatiu sobre el resultat funcional del pacient (CLASSE IIb NIVELL B-NR).
 - Es pot considerar la trombectomia en pacients amb dèficits neurològics lleus ($\text{NIHSS}<6$), sobretot si l'evolució clínica suggereix que el dèficit neurològic no és estable, per exemple per fluctuació dels símptomes durant l'avaluació inicial (CLASSE IIb NIVELL B-R).
 - El benefici de la trombectomia s'ha demostrat en estudis en els quals majoritàriament es van excloure pacients amb lesions establertes extenses, per la qual cosa existeixen dubtes sobre la seguretat i el benefici de la trombectomia en aquests pacients. És raonable valorar la utilització de la trombectomia de forma individualitzada en pacients amb lesions establertes extenses (ASPECTS < 6) si la resta de factors del pacient fan previsible una milloria funcional com a conseqüència de la reperfusió (CLASSE IIb NIVELL B-R).
 - Existeix poca experiència sobre la utilitat de la trombectomia en pacients menors de 18 anys, però és raonable la seva utilització en pacients amb característiques similars a les de les recomanacions generals (CLASSE IIb NIVELL C-LD).
 - Un TC cranial simple pot ser suficient per valorar les indicacions i contraindicacions del tractament de reperfusió en la fase aguda de l'ictus (CLASSE I NIVELL A). S'aconsella un estudi angiogràfic no invasiu per valorar la indicació de la trombectomia. Quan estigui indicat el tractament amb trombòlisi endovenosa s'aconsella adquirir aquest estudi després de l'inici del tractament



(CLASSE IIa NIVELL B-R).

- Les tècniques de neuroimatge avançada com RM o TC perfusió podrien ser d'especial utilitat en finestres terapèutiques tardanes (>8h) per seleccionar pacients candidats a trombectomia sobre la base de la presència d'una lesió isquèmica establerta petita (CLASSE I NIVELL A).
 - Han d'existir protocols especialitzats per al trasllat de pacients el més ràpidament possible a centres capaços d'administrar trombectomia (CLASSE IIa NIVELL B-NR). No obstant això, es desconeix de moment el benefici de traslladar els pacients directament a centres capaços d'oferir trombectomia enfront de centres més propers
- capaços d'administrar només tractament endovenós, o la utilitat de la utilització d'escala com la RACE que permeten identificar pacients amb alta probabilitat de tenir una oclusió de gran vas tractable mitjançant trombectomia.
- Es recomana que la trombectomia es realitzi en centres experimentats que disposin d'equips multidisciplinaris de forma presencial o capaces de mobilitzar-se de forma immediata i que segueixin protocols consensuats i actualitzats segons les últimes recomanacions de les societats científiques. CLASSE I NIVELL C-EO

Bibliografia

1. Ambrosioni A, Urra X, Hernández-Meneses M, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke secondary to infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2017 In press. 2018 Apr 3;66:1286-1289. doi: 10.1093/cid/cix1000.
2. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11-20.
3. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.
4. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2016;15:1138-1147.
5. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015;372:1009-1018.
6. Campbell BCV, van Zwam WH, Goyal M, et al. Effect of general anaesthesia on functional outcome among patients with anterior circulation ischaemic stroke undergoing endovascular thrombectomy versus standard care : a meta-analysis of individual patient data from seven randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. In press.
7. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):904-13. doi: 10.1056/NEJMoa1213701.
8. Dávalos A, Cobo E, Molina CA, et al. Safety and efficacy of thrombectomy in acute ischaemic stroke (REVASCAT): 1-year follow-up of a randomised open-label trial. *Lancet Neurol*. 2017 May;16(5):369-376. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30047-9.
9. Desilles JP, Consoli A, Redjem H, et al. Successful reperfusion with mechanical thrombectomy is associated with reduced disability and mortality in patients with pretreatment diffusion-weighted imaging-Alberta Stroke Program Early Computed



- Tomography Scores \leq 6. *Stroke* 2017;48. In press.
10. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:1019-1030.
 11. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
 12. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2296-2306.
 13. Jumaa MA, Zhang F, Ruiz-Ares G, et al. Comparison of safety and clinical and radiographic outcomes in endovascular acute stroke therapy for proximal middle cerebral artery occlusion with intubation and general anesthesia versus the nonintubated state. *Stroke*. 2010 Jun;41(6):1180-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.574194.
 14. Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):914-23. doi: 10.1056/NEJMoa1212793.
 15. Lapergue B, Blanc R, Gory B, et al. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Aug 1;318(5):443-452. doi: 10.1001/jama.2017.9644.
 16. López-Cancio E, Jovin TG, Cobo E, et al. Endovascular treatment improves cognition after stroke: A secondary analysis of REVASCAT trial. *Neurology*. 2017 Jan 17;88(3):245-251. doi: 10.1212/WNL.0000000000003517.
 17. Meretoja A, Strbian D, Mustanoja S, et al. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012 Jul 24;79(4):306-13. doi: 10.1212/WNL.0b013e31825d6011.
 18. Meretoja A, Weir L, Ugalde M, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months. *Neurology*. 2013 Sep 17;81(12):1071-6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a4d2.
 19. Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, et al. Aspiration thrombectomy after intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone. *Stroke* 2016 ;47 :2331-8.
 20. Rebello LC, Bousslama M, Haussen DC, et al. Endovascular Treatment for Patients With Acute Stroke Who Have a Large Ischemic Core and Large Mismatch Imaging Profile. *JAMA Neurol*. 2017 Jan 1;74(1):34-40. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.3954.
 21. San Roman L, Menon BK, Blasco J et al. Imaging features and safety and efficacy of endovascular stroke treatment: a meta-analysis of individual patient-level data. *Lancet Neurol* 2018; 895-903.
 22. Saver JL, Goyal M, Bonafe A et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015;372:2285-2295.



23. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Sep 27;316(12):1279-88. doi: 10.1001/jama.2016.13647.
24. Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W, et al. Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Nov 15;316(19):1986-1996. doi: 10.1001/jama.2016.16623.
25. Urra X, Abilleira S, Dorado L, et al. Mechanical Thrombectomy in and Outside the REVASCAT Trial: Insights From a Concurrent Population-Based Stroke Registry. *Stroke*. 2015 Dec;46(12):3437-42. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011050.
26. Van den Berg LA, Dijkgraaf MG, Berkhemer OA, et al. Two-Year Outcome after Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1341-1349. doi: 10.1056/NEJMoa1612136.
27. Van der Hoeven EJ, Schonewille WJ, Vos JA, et al. The Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2013 Jul 8;14:200. doi: 10.1186/1745-6215-14-200.
28. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378:708-7018.
29. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378:11-21.
30. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 2018 Jan 4 [cited 2018 Feb 27];378(1):11-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29129157>.
31. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 2018 Feb 22 [cited 2018 Feb 27];378(8):708-18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29364767>.

2.3. Unitat ictus agut

Els pacients amb un ictus agut es beneficien d'una atenció mèdica intensiva des de l'inici i han de ser preferentment tractats en una unitat d'ictus. Fins a un 50% moren com a conseqüència de complicacions generals potencialment tractables i un terç dels pacients es deterioren durant les 48 primeres hores(1).

Una unitat d'ictus és una àrea geogràficament ben definida en un hospital, destinada a l'ingrés de pacients amb ictus agut i són tractats per un equip especialitzat i multidisciplinari (metge, infermeria i fisioteràpia). Disposa de mitjans diagnòstics les 24 hores del dia i permet el monitoratge permanent de l'estat neurològic i general del pacient (tensió arterial, temperatura, glicèmia, oximetria i ECG). Una unitat d'ictus no precisa d'una estructura d'intensius i si el pacient requereix ventilació mecànica o monitoratges invasius s'ha de traslladar a l'UCI.

Evidències consistents indiquen que l'ingrés en una unitat multidisciplinària immediatament després de l'ictus i la permanència en una unitat especialitzada durant l'ingrés hospitalari salven la major part de vides i redueixen la discapacitat d'un percentatge de pacients amb ictus agut(2). Es recomana que el temps entre l'arribada a urgències i l'ingrés en una unitat d'ictus sigui menor de 3 hores, amb un temps mitjà d'ingrés d'uns 3 dies(3). En una revisió Cochrane de l'any 2007, es va observar que l'ingrés en una unitat d'ictus comparat amb una unitat convencional de Neurologia, implicava una reducció de mort (OR 0.81, 95% CI 0.69-0.94; P=0.005), institucionalització (OR 0.78, 95% CI 0.68-0.89; P=0.0003) i mort/dependència (OR 0.79, 95% CI 0.68-0.90; P=0.0007) a l'any de seguiment(4). Posteriorment en una nova revisió es va demostrar que si l'ingrés es realitzava en una unitat d'ictus agut (UIA) en un centre terciari d'ictus, comparada amb una unitat d'ictus agut convencional es relacionava amb una reducció significativa de mort (OR 0.85, 0.72-0.99, P=0.03), institucionalització (OR 0.80, 0.70-0.92, P=0.0015) o dependència (OR 0.83, 0.71-0.97, P=0.017). Aquestes unitats a més permeten una disminució de l'estada hospitalària(5) i sense augmentar la despesa(6). Aquest benefici és independent de l'edat, el sexe o la severitat de l'ictus(7) i persisteix al cap de 10 anys(8). També es considera beneficiós per qualsevol subtipus d'ictus, isquèmic o hemorràgic(9).

L'impacte de l'ingrés en una UIA i l'inici precoç del tractament recanalizador en fase aguda en l'ictus implica l'assistència integrada, dins d'una perspectiva territorial i la protocolització del trasllat urgent de pacients a centres de referència per assegurar l'atenció especialitzada. Aquesta estratègia ha format part dels objectius de l'OMS durant el període 2005-2015 (declaració de Helsingborg)(10). Per tant, el maneig de pacients amb ictus agut ha de ser realitzat en hospitals amb unitats d'ictus organitzades i que preferentment incloguin rehabilitació(11,12). La European Stroke Organisation (ESO) recomana que les unitats d'ictus siguin certificades, establint requeriments específics i comuns que puguin ser avaluats de forma periòdica per experts(13).

Les dades que poden ser extrapolades de les metanàlisis dels estudis randomitzats són que de cada 1000 pacients amb ictus agut, en 50 d'ells s'evita una mort o una dependència si ingressen en una unitat d'ictus, comparat amb vuit per beneficiar-se de la fibrinolis endovenosa i 33 pels tractats amb trombectomia mecànica. La diferència entre els processos terapèutics en fase aguda és que entre un 90-100% dels pacients tenen criteris d'ingrés en una unitat d'ictus, mentre que només un 20% es beneficien del tractament recanalizador endovenós i, actualment menys d'un 10% de casos de la teràpia endovascular(2).

Els criteris d'ingrés en una unitat d'ictus són els següents:

- Ictus isquèmic o hemorràgic de menys de 24 hores d'evolució o de més de 24 h si són ictus fluctuants o inestables.
- Els AIT no s'ingressessin excepte que siguin d'alt risc, necessitin monitoratge o AIT de repetició.
- No existeix límit d'edat.
- Independència de la severitat de l'ictus. Els pacients amb ictus severs són els que més es beneficien de l'ingrés especialitzat(14).

Els criteris d'exclusió (que han de valorar-se en cada cas de forma individual) serien aquells pacients en coma, que presentin una malaltia concomitant greu amb esperança de vida curta, pacients amb demència prèvia o amb dèficit funcional previ (mRS > 3) o els que requereixin UCI per insuficiència cardiorespiratòria aguda, descompensació hemodinàmica, etc.



recurrències.

Els objectius de tractament després de l'ingrés en una unitat d'ictus serien(3):

1. Observació dels canvis en la situació del pacient que puguin requerir tractament mèdic o quirúrgic.
2. Monitoratge clínic i tractament adequat per evitar complicacions després del tractament amb trombòlisi endovenosa.
3. Assegurar tractament mèdic i/o quirúrgic adequat per millorar el pronòstic després de l'ictus.
4. Implementar mesures precoces per prevenir complicacions.
5. Iniciar tractament precoçment amb l'objectiu d'evitar

6. Oferir tractament rehabilitador de forma precoç.

Recomanacions

1. El maneig de pacients amb ictus agut ha de ser realitzat en hospitals amb unitats d'ictus organitzades i que preferentment incloguin rehabilitació (Classe I; Nivell d'evidència A).
2. Es recomana que els sistemes de salut garanteixin que els pacients amb ictus agut tinguin accés a unitats que disposin d'alta tecnologia mèdica i quirúrgica (Classe III; Nivell d'evidència B).

Bibliografia

1. Sun Y, Paulus D, Eyssen M, Maervoet J, Saka O. A systematic review and meta-analysis of acute stroke unit care: What's beyond the statistical significance? *BMC Medical Research Methodology* [Internet]. 2013;13(1):132.
2. Rudd A, Bray B. Striving to improve the quality of stroke care in the USA. *Neurology*. 2017 Oct 10;89(15):1542-1543.
3. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, 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(3):870-947.
4. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Sys Rev*. 2007;4(9):CD000197.
5. Roquer J, Rodríguez-Campello A, Gomis M, Jiménez-Conde J, Cuadrado-Godia E, Vivanco R, et al. Acute stroke unit care and early neurological deterioration in ischemic stroke. *Journal of Neurology*. 2008;255(7):1012-7.
6. Launois R, Giroud M, Mégnigbêto AC, Le Lay K, Présenté G, Mahagne MH, et al. Estimating the cost-effectiveness of stroke units in France compared with conventional care. *Stroke*. 2004;35(3):770-5.
7. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. In: Langhorne P, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. p. CD000197.
8. Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Håheim LL. Stroke unit treatment. 10-year follow-up. *Stroke*. 1999;30(8):1524-7.
9. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *International Journal of Stroke*. 2014;9(7):840-55.



10. Kjellström T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European Stroke Strategies. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;23(2–3):229–41.
11. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 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(3):e46–e110.
12. Canadian Stroke Strategy. A Guide to the Implementation of Stroke Unit Care. 2009;25.
13. Ringelstein EB, Chamorro A, Kaste M, Langhorne P, Leys D, Lyrer P, et al. European stroke organisation recommendations to establish a stroke unit and stroke center. *Stroke*. 2013;44(3):828–40.
14. Govan L, Langhorne P, Weir CJ, Stroke Unit Trialists Collaboration. Does the Prevention of Complications Explain the Survival Benefit of Organized Inpatient (Stroke Unit) Care?: Further Analysis of a Systematic Review. *Stroke*. 2007;38(9):2536–40.



2.4. Disfàgia

La prevalença de la disfàgia orofaríngia (DO) a la fase aguda de l'ictus és molt variable segons els estudis, essent del 37-57% si s'avalua amb mètodes clínics o d'screening, però pot arribar al 78% si s'utilitzen mètodes instrumentals. En un estudi recent, realitzat en un hospital general, es va observar que un 45% dels pacients ingressats amb un ictus agut tenien DO(1). Un dels factors associats de forma independent a DO va ser la severitat de l'ictus (tenir NIHSS 6) i en aquesta sèrie la NIHSS basal va ser inferior a la reportada en altres sèries d'ictus, això fa pensar que probablement la prevalença és superior al 45% en aquells centres on atenen els pacients amb ictus més severos. D'altra banda, el mateix estudi demostra que la DO està associada de forma independent a una major estada hospitalària i un menor retorn a domicili, així com a un pitjor pronòstic funcional i major mortalitat als 90 dies. Per tant, la DO és un símptoma freqüent a l'ictus agut i amb un gran impacte a nivell clínic i socioeconòmic.

Les següents recomanacions sobre el maneig de la DO en pacients que han sofert un ictus estan avalades per la European Society for Swallowing Disorders (ESSD). La ESSD y la European Stroke Organization (ESO) estan treballant en aquest moment en el desenvolupament d'una guia de pràctica clínic sobre el maneig de la disfàgia associada a l'ictus.

SCREENING I DIAGNÒSTIC CLÍNIC

En tots els pacients amb ictus agut s'ha d'avaluar la seva funció deglutòria, per professionals entrenats, abans de poder administrar alimentació per via oral. Aquesta avaluació s'ha de fer el més aviat possible, sempre que el pacient estigui despert i alerta. Aquest cribratge permet identificar pacients amb risc de DO i prevenir-ne les complicacions(2)(3).

La presència de DO en els pacients amb ictus ha de ser diagnosticada amb mètodes clínics validats i, si es considera oportú, exploracions instrumentals específicament dirigides a avaluar la funció deglutòria dels pacients. En l'actualitat dos mètodes de diagnòstic clínic, el mètode d'exploració volum-viscositat i el TOR-BSST® disposen de característiques psicomètriques suficients, alta sensibilitat ($\geq 70\%$) i moderada especificitat ($\geq 60\%$)(4,5).

Aquesta avaluació s'ha de fer en tots els pacients amb ictus aguts tan aviat com sigui possible i abans de qualsevol ingesta oral. El diagnòstic i grau de DO hauria de ser reportat a l'informe mèdic de cada pacient.

Recomanació

En els pacients amb ictus aguts, s'ha d'avaluar la presència de DO tan aviat com sigui possible i abans de qualsevol ingesta oral (nivell d'evidència II, grau B).

DIAGNÒSTIC INSTRUMENTAL

Les dues exploracions que es consideren "patró d'or" pel diagnòstic de la DO post-ictus són la videofluoroscòpia (VFS) i l'exploració fibrolaringoscòpica de la deglució (FEES). Cada exploració ofereix avantatges específics i les dues exploracions són complementàries(6).

Recomanació

Quan l'exploració clínic ofereix dubtes, pel que fa al diagnòstic o la recomanació terapèutica que d'ella se'n derivi, cal considerar la utilització d'un mètode instrumental pel diagnòstic (nivell d'evidència III, grau D).

PNEUMÒNIA ASPIRATIVA

La pneumònia és una complicació freqüent els primers dies de l'ictus, i s'associa a una major mortalitat i pitjor estat funcional a llarg termini. La presència de DO i demostració d'aspiració és el factor de risc que més significativament s'associa a pneumònia aspirativa en aquests pacients. La implementació de programes estructurals de detecció i maneig de DO redueix la incidència de pneumònia aspirativa i l'ús d'antibiòtics, així com la mortalitat(2).

Recomanació

Tot hospital que tracti pacients amb ictus agut hauria de tenir un programa de detecció i maneig de DO per reduir la incidència de pneumònia aspirativa (nivell III, grau C).

ESTAT NUTRICIONAL



La malnutrició i la deshidratació són complicacions freqüents en els pacients amb DO post-ictus, que comporten a la seva vegada un empitjorament en el seu pronòstic. S'ha d'avaluar l'estat nutricional i d'hidratació en el moment de l'ingrés i fer-ne el seguiment per prevenir i detectar complicacions(5,6).

Recomanació

L'estat nutricional i d'hidratació ha de ser avaluat en el moment de l'ingrés i adequar el tractament per prevenir malnutrició i deshidratació, i les seves complicacions en pacients amb DO post-ictus. Experts en nutrició haurien de contribuir al maneig dels pacients amb DO post-ictus (nivell II, grau B).

TRACTAMENT

El tractament de la DO associada a l'ictus està evolucionant des de tractaments compensatoris destinats a evitar l'aspiració i les seves complicacions cap a tractaments de neurorehabilitació que pretenen recuperar la funció deglutòria(7).

El diagnòstic de DO ha d'anar lligat de forma immediata a adaptació de la dieta, incloent modificació en viscositat i textura de sòlids i líquids, si s'escau. Al mateix temps, cal avaluar si és necessària la introducció de mesures posturals i maniobres actives. Actualment no hi ha encara evidència suficient sobre l'efecte de fàrmacs o tractaments de neuroestimulació que siguin clínicament efectius pel tractament específic de la DO, pel que és necessària la recerca en forma d'assaigs clínics controlats en aquest sentit. Els resultats inicials indiquen que són tècniques segures i que cal definir millor el fenotip de pacients que milloren amb aquests tractaments.

Bibliografia

1. Muriana D. Clinical, pathophysiological and topographical factors related to oropharyngeal dysphagia in stroke patients. Tesi doctoral, 2017.
2. Ickenstein GW, Riecker A, Höhlig C, Müller R, Becker U, Reichmann H et al. Pneumonia and in-hospital mortality in the context of neurogenic oropharyngeal dysphagia (NOD) in stroke and a new NOD step-wise concept. J Neurol. 2010;257(9):1492–9.
3. Al-Khaled M, Matthis C, Binder A, Mudter J, Schattschneider J, Pulkowski U, et al. Dysphagia in patients with acute ischemic stroke: early dysphagia screening may reduce stroke-related pneumonia and improve stroke outcomes. Cerebrovasc Dis.

Recomanació

En els pacients amb DO associada a l'ictus, cal establir mecanismes compensatoris de la dieta, pel que fa a la seva textura i volum (Nivell I, grau A).

Associar altres mecanismes compensatoris, com posturals, pot ser beneficiós en el maneig de la DO associada a l'ictus (nivell III, Grau C).

No hi ha encara evidència per recomanar l'aplicació sistemàtica a la pràctica clínica de tractaments farmacològics actius ni estratègies de neuroestimulació.

SEGUIMENT

Els pacients amb DO diagnosticada a l'ingrés haurien de ser avaluats i seguits de forma periòdica, tant a la fase intrahospitalària (i a l'alta) com posterior a l'alta, especialment aquells a qui s'hagi modificat la viscositat dels fluids i la textura de les dietes i aquells amb suplementos nutricionals o nutrició enteral (5)(nivell III, Grau C).

EQUIP MULTIDISCIPLINARI

El programa de detecció i maneig de la DO hauria d'incloure un equip multidisciplinari format per metges, infermeres, logopedes i experts en nutrició(5). Idealment, hauria d'haver un equip de DO degudament acreditat a cada Hospital General i a cada centre sociosanitari (nivell III, grau C).



2013;42:81–9.

4. Kertscher B, Speyer R, Palmier M, Plant C. Bedside screening to detect oropharyngeal dysphagia in patients with neurological disorders: an updated systematic review. *Dysphagia*. 2014;29:204–12.
5. ESSD Position Statements. Screening, diagnosis and treatment of oropharyngeal dysphagia in stroke patients [Internet]. 2012. Available from: http://www.myessd.org/position_statements.php.
6. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport J, Dziewas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr* [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.003>.
7. Cabib C, Ortega O, Kumru H, Palomeras E, Vilardell N, Alvarez-Berdugo D, et al. Neurorehabilitation strategies for poststroke oropharyngeal dysphagia: from compensation to the recovery of swallowing function. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1380:121–38.
8. Foley N, Teasell R, Salter K, Kruger E, R M. Dysphagia treatment post stroke: a systematic review of randomised controlled trials. *Age Ageing*. 2008;37:258–64.
9. Newman R, Vilardell N, Clavé P, Speyer R. Effect of Bolus Viscosity on the Safety and Efficacy of Swallowing and the Kinematics of the Swallow Response in Patients with Oropharyngeal Dysphagia: White Paper by the European Society for Swallowing Disorders (ESSD). *Dysphagia*. 2016;31:232–49.
10. Bajens L, Clavé P, Cras P, Ekberg O, Forster A, Kolb G, et al. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1403–28.



2.5. Tractament antitrombòtic en fase aguda

L'ictus isquèmic és una malaltia heterogènia pel que fa a les seves diverses causes. Així, pot estar causat per embolismes arterio-arterials, estenosis intracranials, disseccions arterials extracranials o produir-se en relació a fonts cardíaques com la fibril·lació auricular, la presència de trombus ventriculars o adherits a la superfície de vàlvules cardíaques.

Diversos escenaris clínics demanen l'ús de fàrmacs antitrombòtics a la fase aguda de l'ictus. Tot i així, existeix una important controvèrsia sobre el moment en què ha d'iniciar-se, el tipus de fàrmac que s'ha d'utilitzar i la dosi adient així com sobre l'eficàcia de cadascun d'aquests fàrmacs en relació a la causa de l'ictus.

Fins les últimes guies clíniques, no es recomanava l'inici de fàrmacs antitrombòtics en les primeres 24 hores després de l'ictus. Recentment, la AHA ha incorporat la recomanació d'administrar aspirina en les primeres 24 a 48 h després de l'inici dels símptomes (1).

Tot i que hi ha nombrosos assajos clínics que han avaluat l'eficàcia i seguretat de diferents fàrmacs en la fase aguda, és difícil extreure'n conclusions que puguin generalitzar-se degut a la diferent metodologia i criteris que s'han fet servir per classificar en precoç i tardà l'inici del tractament en cadascun dels estudis. En endavant, tractarem de fer un repàs de l'evidència científica disponible fins a l'actualitat.

FÀRMACS ANTITROMBÒTICS Anticoagulants

L'inici precoç de fàrmacs anticoagulants a la fase aguda de l'ictus amb l'objectiu de prevenir la recurrència isquèmica i l'empitjorament neurològic o de millorar el pronòstic, no està recomanada (Classe III; Nivell d'evidència A) (1). En l'actualitat, no es disposa d'assajos amb suficient poder estadístic que hagin demostrat l'eficàcia de l'anticoagulació en les primeres hores de l'ictus de qualsevol causa (2).

L'evidència disponible procedent d'assajos aleatoritzats indica que l'anticoagulació precoç no proporciona un benefici net en

termes de reducció de la mortalitat o dependència a curt o llarg termini. Tot i que l'anticoagulació precoç redueix el percentatge de recurrència isquèmica, aquest benefici desapareix per un increment similar d'hemorràgies intracranials, resultant en absència de benefici a curt o llarg termini (3).

Els resultats dels assajos clínics no suggereixen la superioritat de cap anticoagulant sobre un altre. Les comparacions indirectes d'heparines no fraccionades (HNF), heparines de baix pes molecular (HBPM), heparinoids i inhibidors directes de la trombina han mostrat un benefici net significatiu pel que fa a la reducció de la mortalitat durant el període de tractament, o mortalitat i dependència en el seguiment més enllà d'un mes. Les comparacions directes entre diferents anticoagulants no mostren un clar benefici dels heparinoids sobre l'HNF (3).

Tot i que els inhibidors de la glicoproteïna IIb/IIIa podrien augmentar el percentatge de recanalització i la permeabilitat a nivell de la microcirculació, no es recomana la seva administració a la fase aguda de l'ictus (Classe I, Nivell A).

Dins d'aquest grup de fàrmacs, es va avaluar l'ús d'abciximab a la fase aguda de l'ictus isquèmic en un estudi fase II de confirmació de dosi i en un assaig clínic fase III (4,5). A l'estudi fase II, es va veure una tendència a incrementar el percentatge de bon pronòstic en el grup de pacients tractats en les primeres 5h de l'ictus (4). Tot i així, els resultats de l'assaig fase III, no van demostrar un benefici del tractament amb abciximab i es va haver d'aturar (5).

Heparines

Els assajos clínics no han demostrat un benefici clar de l'ús de les heparines en cap subtipus d'ictus. En un meta-anàlisi que avaluava l'efecte de les heparines en les primeres 48h de l'ictus de tipus cardioembòlic, es va identificar una reducció no significativa del risc de recurrència, però no de la discapacitat o la mortalitat (6).

Les guies europees i americanes no recomanen l'administració precoç d'heparines no fraccionades (HNF) o heparines de baix pes molecular (HBPM) ni heparinoids com a tractament de l'ictus isquèmic (Classe I, nivell A) (7,1).



S'han portat a terme nombrosos estudis per avaluar l'efecte de l'inici precoç de l'anticoagulació en la fase aguda de l'ictus (IST, TOAST, HAEST, TAIST, TOPAS, FIS-tris, ARGIS-1) (8-14). La principal complicació per extreure conclusions d'aquests estudis és que s'han fet servir heparines diferents i durant períodes variables, que s'han comparat amb aspirina o placebo, que les causes de l'ictus eren diverses i que el moment d'inici del tractament antitrombòtic diferia.

A l'ARGIS-1, es va comparar l'argatroban (un inhibidor directe de la trombina) administrat en perfusió durant 5 dies i iniciat en les primeres 12h de l'ictus amb placebo. No es van demostrar diferències en el pronòstic ni en la proporció de sagnats en ambdós grups (14). Tot i que es va demostrar la seguretat del fàrmac, no s'han fet més estudis que justifiquin la seva utilització en l'escenari de l'ictus agut. Per tant, les guies no en recomanen el seu ús (Classe IIb, nivell d'evidència B).

En un assaig clínic en pacients amb ictus isquèmic no lacunars, s'aleatoritzava l'administració en les primeres 3 hores de l'ictus d'heparina iv o placebo (sèrum) durant 5 dies. Després els pacients rebien aspirina o anticoagulants orals. Els resultats de l'estudi mostren que els pacients aleatoritzats a rebre heparina eren més independents als 3 mesos, suggerint per tant l'eficàcia de l'heparina en ictus isquèmic no lacunars (15).

En aquesta línia, a l'estudi RAPID (16) es va veure que l'HNF és igual de segura que l'aspirina, tot i que no es podia excloure un excés d'empitjorament neurològic en el grup anticoagulat en relació a una major proporció d'hemorràgies. Tot i que no es va poder finalitzar l'estudi per escàs reclutament, els resultats obtinguts suggereixen que aquest risc hemorràgic es pot reduir fent un control adequat de l'estat de coagulació ajustat pels valors seriats del temps tromboplastina parcial activada (TTPa). Els pacients en que s'observava una progressió isquèmica eren aquells amb nivells d'anticoagulació més baixos, per tant, es podria haver assolit un major benefici si s'hagués assolit una anticoagulació correcta de manera més precoç (16).

En un estudi de fa pocs anys en què s'avaluava l'inici precoç d'antitrombòtics en ictus de diverses etiologies, es va veure que no hi havia un benefici net de l'inici precoç de les heparines

en pacients amb alt risc trombòtic o baix risc hemorràgic. Tampoc aquest estudi no va ser capaç de definir uns criteris per identificar els pacients que es beneficiarien de l'inici precoç del tractament anticoagulant amb heparines (17).

Tot i que no es tracta d'una mostra gran, en un estudi unicèntric portat a terme en un centre terciari d'ictus es va veure que l'inici precoç (<24h) de tractament antitrombòtic (HNF o antiagregants) després de l'administració de rtpa/trombectomia mecànica no augmentava de forma significativa les complicacions hemorràgiques intracranials respecte al grup en què s'iniciava el tractament de forma estàndard (>24h). A més, als 3 mesos, hi havia una major proporció de pacients que havien rebut el tractament de forma precoç que milloraven la seva puntuació a l'escala de rankin i a l'escala NIHSS (18). Un segon estudi unicèntric amb una mostra major de pacients, va obtenir resultats similars (19). Tot i així, el moment adient per iniciar el tractament antitrombòtic ha de basar-se en el risc de sagnat i els beneficis esperats de manera individualitzada per a cada pacient.

Antiagregants

En l'actualitat les guies americanes recomanen l'inici de l'aspirina (amb dosi de càrrega de 160 a 325 mg) en les primeres 24-48 hores de l'ictus (Classe I, nivell A; recomanació revisada de les guies prèvies del 2013) (1). En el cas que s'administri rtpa intravenós, es recomana però no iniciar cap fàrmac antiagregant en les següents 24 hores (Classe IV, GBPC).

L'aspirina és el fàrmac antiplaquetari que més s'ha avaluat. Els assajos clínics CAST i IST van demostrar una tendència en la reducció de la discapacitat i la mortalitat en el grup de pacients que rebien aspirina en les primeres 48 hores després de l'ictus (8,20). Combinant els resultats dels dos assajos, es conclou que el tractament amb aspirina resulta beneficiós, conclusió que es va atribuir a la prevenció de recurrències (8,20).

Anys després es va desenvolupar l'estudi PROFESS, un assaig clínic amb un elevat nombre de participants que va avaluar l'eficàcia i seguretat de la combinació d'aspirina (25 mg) i dipiridamol d'alliberació retardada vs clopidogrel (75 mg). Els resultats no van mostrar diferències en quant a l'eficàcia per la



prevenció d'ictus isquèmic o mort de causa vascular ni tampoc en quant al risc hemorràgic en els dos grups comparats (21).

Més recentment, a l'assaig clínic CHANCE, l'ús precoç (≤ 24 h) d'aspirina en combinació amb clopidogrel (dosis inicial de càrrega de 300 mg, seguida de 75 mg al dia durant 90 dies, més aspirina a dosis de 75 mg al dia durant 21 dies) ha demostrat que la doble teràpia era significativament millor que aspirina (75 mg durant 90 dies) i placebo, ja que aconseguia una reducció significativa de nous esdeveniments isquèmics cerebrals al grup amb la doble teràpia aspirina-clopidogrel (8.2%) respecte al braç aspirina-placebo (11.7%) (22).

En aquest assaig clínic, la doble antiagregació només es prescrivia durant 3 setmanes. Així doncs, desconeixem si un ús més curt de la doble teràpia hauria mantingut la mateixa eficàcia. Els resultats mostren però que la combinació d'aspirina i clopidogrel en les primeres 24h d'un accident isquèmic transitori o ictus minor, és superior a l'aspirina sola en la reducció del risc d'ictus en els primers 90 dies, sense un augment del risc hemorràgic (22).

Sub-estudis posteriors de la mateixa mostra de pacients, han demostrat que el benefici de la doble antiagregació persisteix 1 any després d'haver rebut el tractament (23) i que millora el pronòstic funcional mesurat amb l'escala modificada de Rankin als 90 dies (reducció absoluta de mal pronòstic 1.70%) (24). (Classe II de nivell d'evidència).

L'assaig clínic POINT realitzat en gairebé 5000 pacients amb ictus minor i AITs d'alt risc ha estat recentment publicat i mostra que aquells pacients tractats amb una combinació d'aspirina i clopidogrel tenien un risc menor d'esdeveniments isquèmics i major de complicacions hemorràgiques als 90 dies respecte als pacients tractats amb aspirina sola (25). A diferència del CHANCE, l'inici del tractament antiagregant es realitza en les primeres 12h després dels símptomes i la dosi de càrrega de clopidogrel és de 600 mg, i el tractament doble antiagregant es mantenia durant tres mesos (25).

Actualment no disposem d'evidència procedent dels assajos clínics aleatoritzats de la superioritat del clopidogrel comparat amb l'aspirina en la fase aguda de l'ictus.

Altres fàrmacs antiagregants

L'evidència disponible sobre altres fàrmacs antiagregants com el cilostazol, el dipiridamol o el ticagrelor a la fase aguda de l'ictus és escassa. En un assaig clínic (CAIST: Cilostazol in Acute Ischaemic Stroke Treatment) portat a terme en població asiàtica, es va demostrar la no inferioritat del cilostazol enfront de l'aspirina en quant al pronòstic funcional als 90 dies de l'ictus amb una taxa similar de complicacions hemorràgiques (26). Pel que fa al ticagrelor administrat en monoteràpia (dosis de 90 mg cada 12h), no es va demostrar la seva superioritat enfront a l'aspirina (100 mg dia) en el tractament de l'ictus isquèmic o l'AIT en quant a la reducció del risc de nous ictus, infart de miocardi o la mortalitat en un assaig clínic (SÓCRATES trial) que va incloure gairebé 14000 pacients (29% de població asiàtica) (27). Pel que fa al risc hemorràgic amb el ticagrelor, no es van veure diferències significatives en quant a sagnat major i sagnat intracranials en comparació amb l'aspirina. Es va observar un increment en el nombre de microsagnats, suggerint un major efecte antiagregant del ticagrelor (28). Tot i aquests resultats, el paper del ticagrelor a la fase aguda de l'ictus s'està avaluant a través de l'estudi THALES, un assaig multicèntric fase III, que compara l'ús d'aspirina amb aspirina i ticagrelor, actualment en fase de reclutament.

Anticoagulants d'acció directa

L'evidència en el moment actual sobre l'ús dels anticoagulants d'acció directa (ACODs) a la fase aguda de l'ictus és escassa. La utilitat i l'eficàcia dels NACOs iniciats entre els dies 7 i 14 després de l'inici dels símptomes és desconeguda. Els NACOs tenen un efecte més ràpid i menys complicacions hemorràgiques que els fàrmacs anti-vitamina K i semblen efectius a la fase aguda de l'ictus.

Avui en dia existeixen alguns assajos clínics en marxa dissenyats per avaluar el moment idoni de l'inici dels NACOs després d'un ictus agut en pacient amb fibril·lació auricular i el seu impacte sobre el pronòstic clínic (TIMING, Triple AXEL) (29,30).

A l'assaig clínic Triple AXEL (29), s'aleatoritzava als pacients amb fibril·lació auricular i ictus lleu a rebre warfarina o rivaroxaban en els primers 5 dies (mitjana de 2) de l'ictus. Els



resultats van ser similars en els dos grups pel que fa a la taxa de noves lesions isquèmiques i sagnats avaluats per RM a les 4 setmanes del tractament. Per tant, rivaroxaban i warfarina tenen similar perfil de seguretat i eficàcia en ictus lleus en pacients amb fibril·lació auricular (31).

SEGONS LA CAUSA DE L'ICTUS

Ictus cardioembòlic

Fibril·lació auricular

La fibril·lació auricular no valvular és la principal causa de cardioembolisme i suposa fins a una quarta part dels ictus en majors de 80 anys. Tot i així, les guies clíniques actuals no fan unes recomanacions basades en l'evidència sobre el moment òptim per a l'inici de l'anticoagulació després de l'ictus en pacients amb fibril·lació auricular.

Resultats d'estudis observacionals suggereixen que l'inici d'HNF en les primeres 6h després de l'ictus és segur i eficaç. D'acord amb els resultats de l'estudi RAPID, s'ha de considerar que el risc hemorràgic es pot minimitzar si s'aconsegueix una correcta anticoagulació fent un monitoratge estandaritzat de les HNF (16). Tot i així, es necessiten assajos clínics que incloguin molts pacients amb fibril·lació auricular i alt risc de recurrència per tal de poder treure recomanacions aplicables en la pràctica clínica (32).

Els nous anticoagulants no antagonistes de la vitamina-K podrien oferir avantatges sobre la warfarina i l'acenocumarol degut al seu inici d'acció més ràpid i fàcil de predir i a un risc de sagnat intracranial potencialment inferior inclús a la fase aguda de l'ictus.

Recentment, i per aquest risc augmentat de complicacions hemorràgiques, les guies clíniques recomanen iniciar el tractament anticoagulant en pacients amb fibril·lació auricular 3 dies després d'un ictus lleu, i 12 dies després d'un ictus greu (sempre després d'un control d'imatge que descarti complicacions hemorràgiques) (1). Per avaluar el moment òptim per iniciar el tractament amb ACODs, s'han portat a terme estudis com el TIMING (29) o el Triple AXEL (30), que tracten de determinar l'eficàcia i seguretat de l'inici precoç vs tardà dels NACOs en pacients amb ictus isquèmic i fibril·lació auricular. De manera contrària als antagonistes de la vitamina

K, no es considera necessari fer el bridging d'heparina a ACODs.

Trombus ventriculars

Algunes opinions d'experts accepten la presència de trombus auriculars o ventriculars com situacions excepcionals en què estaria indicada l'anticoagulació de forma urgent després de l'ictus(3,32). Per tant, tot i que no existeixen recomanacions específiques en relació en aquest escenari clínic, és raonable considerar que la presència d'un trombus ventricular i l'elevat risc de recurrència isquèmica justifiquen una anticoagulació precoç per prevenir un nou esdeveniment embolic.

Vàlvules mecàniques

Alguns experts recomanen l'ús precoç d'heparina en subtipus específics d'ictus isquèmic, com els cardioembòlics (3) o en pacients considerats com d'alt risc (vàlvules mecàniques, trombus intracardíacs o insuficiència cardíaca congestiva (33).

Tot i que no disposem de dades procedents d'assajos clínics o de sèries de pacients, en el cas dels portadors de vàlvules mecàniques sembla raonable, igual que en el cas de trombus intraventriculars i per l'alt risc de recurrència isquèmica i de trombosi valvular, assumir el potencial risc hemorràgic de l'anticoagulació precoç. Es recomana realitzar sempre prèviament un estudi de neuroimatge per tal d'avaluar la mida de l'infart i per excloure lesions hemorràgiques. També s'hauria de realitzar de forma urgent una ecocardiografia transesofàgica per tal de descartar la presència de trombus a la superfície valvular.

Dissecció arterial extracranial

Pel que fa a l'ictus en relació a una dissecció arterial extracranial, l'evidència disponible ens diu que no s'ha de demorar el tractament fibrinolític en absència de contraindicacions, però en canvi no hi ha consens sobre el tipus de tractament antitrombòtic més adient un cop passada la fase hiperaguda. S'ha de considerar també el potencial risc d'hemorràgia subaracnoïdal en pacients que reben tractament antitrombòtic i extensió de la dissecció a nivell intracranial (34).

Una revisió d'estudis observacionals del Cochrane de 2010 no va identificar diferències en quant a mortalitat, ictus isquèmic o la combinació de mort i discapacitat entre anticoagulació i antiagregació (35). Posteriorment, a l'estudi CADISS es van



randomitzar un total de 250 pacients amb diagnòstic de dissecció arterial extracranial (vertebral o carotídia) en els 7 dies previs, a rebre o bé anticoagulació o bé antiagregació durant 3 mesos. El percentatge de recurrència isquèmica o mort va ser baixa en ambdós grups (36-37).

En l'actualitat no hi ha assajos clínics randomitzats que demostrin la superioritat de cap dels tractaments antitrombòtics i les guies clíniques tampoc no en recomanen cap de forma preferent (1). En un treball publicat a Stroke es fa una revisió exhaustiva de les condicions que justificarien el tractament antitrombòtic amb anticoagulants i antiagregants en la fase aguda d'una dissecció arterial extracranial així com una taula resum que inclou els arguments a favor i en contra de cadascun dels tractaments en cadascun dels escenaris (38).

Ictus per ateromatosis de gran vas

Tot i que alguns experts proposen l'ús d'heparina en ictus de causes específiques com els cardioembòlics o els deguts a ateromatosis de gran vas (3), les guies actuals no recomanen aquesta pràctica (1). De la mateixa manera, no es recomana l'anticoagulació precoç en pacients amb ictus i estenosi de l'artèria caròtida interna ipsilateral a la lesió (Classe IIb, Nivell B).

Es recomana el tractament amb antiagregants plaquetaris com l'aspirina (dosis de 75 a 325 mg/d), clopidogrel (75 mg) o combinació d'aspirina i dipiridamol (25 a 200 mg/dos cops al dia) en pacients simptomàtics (ictus o AIT) (Classe I, nivell B).

És preferible l'ús d'antiagregants sobre els anticoagulants en pacients simptomàtics o asimptomàtics (Classe I, nivell C). D'acord amb els resultats de l'assaig clínic CHANCE, en pacients amb AIT o ictus minor (NIHSS \leq 3), es recomana iniciar doble antiagregació en les primeres 24h de l'ictus i mantenir-la durant 3 setmanes (Classe IIa). Si existeix contraindicació per l'aspirina (al·lèrgia, sagnat), l'ús de clopidogrel o triflusal podrien ser alternatives raonables (Classe II, nivell C).

D'acord amb l'estudi SAMMPRIS, si l'ictus és atribuïble a una estenosi intracranial major al 50% o a ateromatosis intracranial, es recomana mantenir doble antiagregació (aspirina + clopidogrel) durant 3 mesos i mantenir posteriorment aspirina

de forma indefinida (39).

RESUM DE NIVELL DE RECOMANACIÓ I NIVELL D'EVIDÈNCIA

L'inici precoç de fàrmacs anticoagulants a la fase aguda de l'ictus amb l'objectiu de prevenir la recurrència isquèmica, l'empitjorament neurològic o de millorar el pronòstic, no està recomanada (Classe III; Nivell A).

L'eficàcia dels inhibidors de la glicoproteïna IIb/IIIa en la fase aguda de l'ictus no és clara, pel que el seu ús no està recomanat (Classe I, Nivell B).

Es recomana l'ús d'aspirina en les primeres 24-48h de l'ictus isquèmic (Classe I, Nivell A). En el cas que s'administrés rtpa intravenós, es recomana no iniciar cap fàrmac antitrombòtic en les següents 24 hores. Basat en la seguretat demostrada en estudis previs, es podria plantejar l'inici precoç (abans de les 24h) si es preveu un benefici significatiu d'aquesta pràctica o si demorar l'inici del tractament pot suposar un risc per al pacient.

L'administració combinada d'aspirina i clopidogrel en les primeres 24h i durant 3 setmanes després d'un ictus minor (NIHSS \leq 3) o un AIT, seguida per monoantiagregació amb aspirina, redueix el mal pronòstic als 90 dies (Classe II, Nivell B).

No es recomana l'ús del ticagrelor en la fase aguda en pacients amb ictus minor (Classe III, Nivell B).

No hi ha recomanacions clares sobre el moment d'iniciar-se el tractament antitrombòtic en pacients amb ictus isquèmic de qualsevol causa i sotmesos a trombectomia mecànica.

No està clara l'eficàcia de l'anticoagulació precoç en pacients amb estenosis carotídies greus ipsilaterals a l'hemisferi simptomàtic (Classe IIb, Nivell B) ni tampoc en pacients que presenten trombus carotidis no oclusius.

L'ús d'HNF o HBPM no es recomana en pacients amb ateromatosis extracranial i ictus isquèmic d'aquest origen (Classe III, Nivell B).



No es recomana l'administració d'ACODs a la fase aguda de l'íctus (Classe IIb, nivell B). del tractament anticoagulant en pacients amb fibril·lació auricular, trombus ventriculars o vàlvules mecàniques i un ictus isquèmic agut.

No hi ha resultats per recomanar el moment idoni per a l'inici

Bibliografia

1. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; 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–e99.
2. Krishnan A, Lopes RD, Alexander JH, Becker RC, Goldstein LB. Antithrombotic therapy for ischemic stroke: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis* (2010) 29:368–377.
3. Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK (2008) Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* CD000024 (4).
4. Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial (AbESTT) Investigators. Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke. Results of a Randomized Phase 2 Trial. *Stroke*. 2005;36:880–890.
5. Harold P. Adams, Mark B. Effron, James Torner, Antoni Dávalos, Judith Frayne, Philip Teal, Jacques Leclerc, Barry Oemar, Lakshmi Padgett, Elliot S. Barnathan, Werner Hacke and for the AbESTT-II Investigators. Emergency Administration of Abciximab for Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: Results of an International Phase III Trial. *Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II)*. *Stroke*. 2008;39:87–99.
6. Maurizio Paciaroni, Giancarlo Agnelli, Sara Micheli, Valeria Caso. Efficacy and Safety of Anticoagulant Treatment in Acute Cardioembolic Stroke. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke* 2007;38:423-430.
7. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457-507.
8. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349:1569–1581.
9. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, Org 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 279(26):1265-72.
10. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. *Heparin in Acute Embolic Stroke Trial*. *Lancet*. 2000; 355(9211):1205-10.



11. Bath PMW, Lindenstrom E, Boysen G, Deyn P, Friis P, Leys P, et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomized aspirin-controlled trial. *Lancet*. 2001; 358(9283):702-10.
12. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, Langohr HD, Bewermeyer H, Landgraf H, et al. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin. Results of the TOPAS trial. Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. *Stroke*. 2001; 32(1):22-9.
13. Wong KS, Chen C, Ng PW, Tsoi TH, Li HL, Fong WC, et al.; FISS-tris Study Investigators. Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomized study. *Lancet Neurol*. 2007; 6(5):407-13.
14. LaMonte MP, Nash ML, Wang DZ, Woolfenden AR, Schultz J, Hursting MJ, et al. Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): a randomized, placebo-controlled safety study. *Stroke*. 2004; 35:1677-82.
15. Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, Gamba T, Cesana BM, Mamoli A. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions *Stroke* 2005;36:2415-2420.
16. Chamorro A, Busse O, Obach V, Toni D, Sandercock P, Reverter JC, Cervera A, Torres F, Dávalos A; RAPID Investigators. The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke--final results from the writing committee. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:402-404.
17. Whiteley WN, Adams HP Jr, Bath PM, Berge E, Sandset PM, Dennis M, Murray GD, Wong KS, Sandercock PA. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurology* 2013;12:539-45.
18. Amaro S, Llull L, Urra X, Obach V, Cervera Á, Chamorro Á. Risks and benefits of early antithrombotic therapy after thrombolytic treatment in patients with acute stroke. *Plos One* 2013;8(8):e71132).
19. Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, Han MK, Bae HJ, Lee SH. Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment. *Neurology*. 2016;87:996-1002.
20. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997; 349(9066):1641-9.
21. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al; PProFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238-51.
22. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013;369:11-9.
23. Wang Y, Pan Y, Zhao X, Li H, Wang D, Johnston SC, Liu L, Meng X, Wang A, Wang C, Wang Y; CHANCE Investigators. Clopidogrel With Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-Year Outcomes. *Circulation*. 2015; 132(1):40-6.



24. Wang X, Zhao X, Johnston SC, Xian Y, Hu B, Wang C, Wang D, Liu L, Li H, Fang J, Meng X, Wang A, Wang Y, Wang Y; CHANCE investigators. Effect of clopidogrel with aspirin on functional outcome in TIA or minor stroke: CHANCE substudy. *Neurology*. 2015 Aug 18; 85(7): 573–579.
25. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Battenhouse H, Conwit R, Dillon C, Elm J, Lindblad A, Morgenstern L, Poisson SN, Palesch Y. Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: rationale and design. *Int J Stroke* 2013; 8: 479–483.
26. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huyh MN, Schwartz NE, Sonnenberg FA, Schulman S, Vandvik PO, Spencer FA, Alonso-Coello P, Guyatt GH, Akl EA. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e601S-36S.
27. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KS; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;375(1):35-43.
28. Easton JD, Aunes M, Albers GW, Amarenco P, Bokelund-Singh S, Denison H, Evans SR, Held P, Jahreskog M, Jonasson J, Minematsu K, Molina CA, Wang Y, Wong KSL, Johnston SC; SOCRATES Steering Committee and Investigators. Risk for Major Bleeding in Patients Receiving Ticagrelor Compared With Aspirin After Transient Ischemic Attack or Acute Ischemic Stroke in the SOCRATES Study (Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated With Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes). *Circulation*. 2017;136:907–916.
29. Åsberg S, Hijazi Z, Norrving B, Terént A, Öhagen P, Oldgren J. Timing of oral anticoagulant therapy in acute ischemic stroke with atrial fibrillation: study protocol for a registry-based randomised controlled trial. *Trials*. 2017 Dec 2;18(1):581.
30. Hong KS, Choi YJ, Kwon SU; Triple AXEL Investigators. Rationale and design of Triple AXEL: trial for early anticoagulation in acute ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Int J Stroke* 2015; 10 (1): 128-33.
31. Hong KS, Kwon SU, Lee SH, Lee JS, Kim YJ, Song TJ, Kim YD, Park MS, Kim EG, Cha JK, Sung SM, Yoon BW, Bang OY, Seo WK, Hwang YH, Ahn SH, Kang DW, Kang HG, Yu KH; Phase 2 Exploratory Clinical Study to Assess the Effects of Xarelto (Rivaroxaban) Versus Warfarin on Ischemia, Bleeding, and Hospital Stay in Acute Cerebral Infarction Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation (Triple AXEL) Study Group. Rivaroxaban vs Warfarin Sodium in the Ultra-Early Period After Atrial Fibrillation-Related Mild Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2017; 74(10):1206-1215).
32. Chamorro A. Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: yes. *Stroke*. 2006;37(12):3052–3.
33. Davis SM, Donnan GA. Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: no, but*Stroke* 2006; 37:3056.
34. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P (2008) Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 133:630S–669S.
35. Lyrrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (10): CD000255.



36. CADISS trial investigators, Markus HS, Hayter E, Levi C, Feldman A, Venables G, Norris J. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):361-7.
37. Kasner SE. CADISS: a feasibility trial that answered its question. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):342-3.
38. Engelter ST, Brandt T, Debette S, Caso V, Lichy C, Pezzini A, Abboud S, Bersano A, Dittrich R, Grond-Ginsbach C, Hausser I, Kloss M, Grau AJ, Tatlisumak T, Leys D, Lyrer PA; Cervical Artery Dissection in Ischemic Stroke Patients (CADISP) Study Group. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke.* 2007; 38(9):2605-11.
39. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, et al; Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9914):333-41.



3. Estudi etiològic de l'ictus

L'estudi etiològic de l'ictus isquèmic consisteix principalment en l'exclusió de fonts cardioembòliques d'ictus així com d'estenosis de les grans artèries intra i / o extracranials. Els estudis de neuroimatge cerebral poden confirmar el caràcter llacunar o no de l'ictus, mentre que els estudis analítics ens permetran determinar la presència de factors de risc tradicionals d' isquèmia o l'estudi de causes més infreqüents.

ESTUDIS ANALÍTICS

Analítica urgent

En la fase aguda d'un ictus s'han de realitzar, tan aviat com sigui possible, una sèrie de determinacions analítiques per identificar processos que puguin simular o causar un ictus i que puguin influir a l'hora de l'elecció del tractament.

Aquestes determinacions són: ionograma (hiponatrèmia, hipo/hipercalcèmia que poden influir en les fluctuacions neurològiques o bé ser una entitat simuladora, a més d'utilitat a l'hora d'iniciar fluidoteràpia), glucèmia (hipoglucèmia que pot mimetitzar o fins i tot causar un infart cerebral/hiperglucèmia que pot induir a major tamany lesional i pitjor pronòstic, ocasionar epilèpsia focal o isquèmia cerebral), creatinina (valorar la funció renal indicant repercussió de malaltia vascular al ronyó o com a marcador de gravetat d'hipertensió arterial), enzims cardíacs (es recomana a tot els malats amb ictus), hemograma (anèmia aguda que pot ocasionar episodis d'isquèmia, o bé eritrocitosis), recompte leucocitari, les plaquetes i la coagulació (per descartar coagulopaties hereditàries o adquirides).

Segons la història clínica es sol·licitarà la funció hepàtica i s'investigaran els tòxics, l'alcoholèmia i el test d'embaràs.

La gasometria arterial es realitzarà només si es sospita hipòxia.

Com el temps és crític, la teràpia trombolítica no s'ha d'endarrerir esperant el resultat de les plaquetes o la coagulació si no es sospita risc hemorràgic o trombocitopènia, o si el malalt està prenent tractament anticoagulant.

ESTUDIS HEMATOLÒGICS

En tots els pacients amb ictus l'estudi ha d'incloure: hemograma complet, VSG, plaquetes, temps de protrombina, temps de trombolastina, fibrinogen i en casos seleccionats l'homocisteïna plasmàtica.

En determinats casos està indicat un estudi de trombofilia. Les alteracions hereditàries de trombofilia s'han implicat en un terç dels casos de trombosi venosa però solen ser rarament mecanisme primari d'ictus a l'edat adulta, encara que no passa el mateix a l'edat pediàtrica. Des del punt de vista clínic es sospitarà un estat protrombòtic en el següents casos: pacients menors de 50 anys sense causa evident per l'ictus, trombosi venosa prèvia sobretot en localitzacions infreqüents, història familiar de trombosi, presència d'ictus múltiples o de repetició en absència d'altre etiologia, si hi ha alteracions al perfil bàsic d'hemostàsia, necrosi cutània induïda per warfarina, resistència a l'heparina, sospita de síndrome antifosfolípid.

En aquests pacients es practicarà: antitrombina III, proteïna C, proteïna S lliure i total, factor V de Leiden, mutació del gen de la protrombina, homocisteïna plasmàtica, anticossos anticardiolipina (ACL), anticoagulant lúpic (AL), anticossos anti-b2-glicoproteïna. Aquestes determinacions es faran al menys dos mesos després de l'ictus (fora de l'estat trombòtic actiu). El malalt no ha d'estar prenent tractament anticoagulant oral des de 3-4 setmanes abans. Si són patològiques s'han de confirmar posteriorment. Si la sospita de la síndrome antifosfolípida o LES és alta, es tornarà a repetir els ACL, AL i anti-b-2-glicoproteïna si són normals prèviament.

ESTUDIS BIOQUÍMICS

S'han de realitzar de forma sistemàtica a tots els pacients amb ictus: funció renal, calcèmia, funció hepàtica, glucèmia i hemoglobina glicosilada, perfil lipídic, àcid úric, proteïna C reactiva i proteïnograma.

En casos indicats també es determinaran els nivells de vitamina B12, àcid fòlic i homocisteïnèmia, creatinincinasa o fosforèmia. Segons l'edat i sospita diagnòstica poden estar indicats estudis endocrinològics, immunològics i serològics (lues, VIH).

ESTUDIS GENÈTICS



Està indicat en casos d'història familiar molt suggerent, com per exemple: cavernomatosi familiar, CADASIL, malaltia de Fabry, polimorfismes del factor de Von Willebrand, etc.

Els estudis genètics que es realitzen amb més freqüència actualment són:

- Mutació del gen Notch 3, sospita de CADASIL.
- Anàlisi de polimorfismes del Factor V.
- Anàlisi de polimorfismes de la protrombina.
- Mutació cromosoma Xq22, sospita de malaltia de Fabry.

Recomanacions

1. Un estudi limitat a un nombre de test hematològics, coagulació i bioquímica es recomanen durant l'avaluació urgent inicial (Classe I, Nivell Evidència B).
2. L'estudi rutinari per diagnosticar hiperhomocisteïnemia entre els malalts que han patit un ictus isquèmic o un AIT no està indicat. (Classe III, Nivell Evidència C).
3. La utilitat dels estudis de l'estat trombofílic en malalts amb ictus o AIT és desconeguda (Classe IIb, Nivell Evidència C).
4. Estudis rutinaris d'anticossos antifosfolípids no es recomana en malalts amb ictus o AIT que no tenen altres manifestacions d'APS o que tinguin una altra explicació alternativa pel seu esdeveniment isquèmic com ateromatosi, estenosi carotídia o AF (Classe III, Nivell Evidència C).
5. Després d'un AIT o ictus isquèmic, tots els malalts haurien de, probablement, ser estudiats per diabetis bé amb una glicèmia en dejú, HbA1c o test de tolerància oral de glucosa. L'elecció del test i el moment hauria d'estar determinat pel clínic, tenint en compte que la patologia aguda pot alterar temporalment els valors plasmàtics de glucosa. En general, HbA1c pot ser més precís que la resta de test en el període immediat postevent (Classe IIa, Nivell Evidència C).

ESTUDIS D'IMATGE

Estudis d'imatge vascular

Estudi neurovascular per ultrasons

Inclou el Dúplex o ecografia-Doppler de troncs supraaòrtics, i el Doppler o Dúplex transcranial. Donada la seva disponibilitat i

seguretat és la prova ideal de cribatge per descartar estenosis significatives a nivell dels troncs supraaòrtics o les branques principals del polígon de Willis.

L'ecografia de troncs supraaòrtics pot quantificar el grau de l'estenosi carotídia i caracteritzar les plaques d'ateroma. L'ús d'ecocontrast pot detectar neovascularització a la placa d'ateroma, fet que es podria associar amb un major risc vascular. Permet també la valoració del gruix intima-mitja, un marcador de risc vascular.

L'estudi transcranial a més de permetre'ns detectar estenosi i oclusions d'arteries intracranials també ofereix informació sobre el patró de circulació col·lateral intracranial i la reserva hemodinàmica cerebral. És una prova que depèn de l'expertesa de l'explorador i pot ser menys acurada per l'estudi de la circulació posterior.

Donat que es tracta d'una prova dinàmica en la que es poden observar canvis dinàmics durant l'exploració, l'estudi Doppler transcranial es pot fer servir per al monitoratge de la recanalització arterial durant la trombòlisi endovenosa. És l'única tècnica capaç de detectar microembòlies, i pot ser utilitzada en l'estudi de l'embolisme paradoxal mitjançant la demostració de comunicacions dreta-esquerra.

Tant l'estudi de troncs supraaòrtics com l'estudi transcranial són menys fiables a l'hora de confirmar una oclusió arterial, per a això es recomana confirmar amb una altra prova de neuroimatge.

AngioTC

L'angiografia per TC permet l'estudi no invasiu de les artèries i venes intracranials i cervicals mitjançant l'administració intravenosa de contrast iodat. L'angioTC ha demostrat una acceptable sensibilitat en la caracterització d'estenosis dels troncs supraaòrtics, si bé té limitacions en la diferenciació entre estenosis moderades i greus. La sensibilitat i especificitat d'aquesta tècnica en el reconeixement d'oclusions arterials intracranials proximals es propera al 100% i ha mostrat una sensibilitat del 97,1% i una especificitat de el 99,7% per la detecció de estenosis intracranials >50% .

AngioRM



L'angiressonància permet l'estudi no invasiu de les artèries i venes intracranials i cervicals. En els estudis intracranials habitualment s'utilitzen tècniques anomenades en temps de vol, que no requereixen l'administració de contrast intravenós. Aquesta tècnica sobrevalora el grau d'estenosi i no valora correctament zones amb fluxos turbulents o artèries distals. Per l'estudi de la circulació extracranial es fan servir tècniques amb contrast intravenós.

Les seqüències T1 amb supressió de greix és la prova d'elecció pel diagnòstic de la dissecció de les artèries caròtides i/o vertebrals. La presència de l'hematoma de paret és característica. Davant la sospita d'una dissecció arterial, la ressonància s'ha de fer uns dies després de l'íctus, un cop la sang és metabolitzada a metahemoglobina i es pugui identificar l'hematoma de paret. Recentment, l'ús de la RM vascular d'alta resolució ajuda a detectar plaques intracranials no estenòtiques tanmateix com la composició de la placa d'ateroma.

Arteriografia

Continua sent el "gold standard" per a l'estudi vascular, però es fa servir només en casos seleccionats. Es tracta d'una prova invasiva que pot ocasionar complicacions, si bé en escasses ocasions. L'associació d'altres proves de neuroimatge pot evitar la realització d'una arteriografia en aquests moments. És la prova més acurada per la detecció d'una estenosi del 99% o suboclusió carotídia seguida de l'angioTC i l'angioRM.

Recomanacions

1. Es recomana un estudi d'imatge vascular no invasiu mitjançant ultrasons, angioRM i/o angioTC a l'avaluació de malalts amb ictus o isquèmia cerebral transitòria (classe I, nivell d'evidència C).
2. Per a l'estudi de la circulació posterior es recomana angioTC o angioRM per damunt de l'estudi amb ultrasons (classe I, nivell d'evidència C).
3. L'arteriografia és el gold estàndard i pot ser útil quan no es pot assolir el diagnòstic mitjançant estudis no invasius (classe I, nivell d'evidència C).
4. Dos proves no invasives amb resultats concordants són suficients per confirmar el diagnòstic a malalts que requereixin revascularització arterial (Classe I, nivell

d'evidència C).

Neuroimatge cerebral

TC cranial

Per la seva disponibilitat és l'examen inicial en tots els pacients amb sospita d'íctus isquèmic. Permet descartar la presència d'una hemorràgia intracranial i altres lesions cerebrals que ocasionen símptomes neurològics focals.

La TC cranial pot detectar signes d'isquèmia precoç dins de les primeres hores de l'íctus. La pèrdua de la diferenciació entre la substància gris i blanca es tradueix en l'esborrament del nucli lenticular, del ribet insular i dels límits cortico-subcorticals. Un altre signe precoç és la pèrdua de solcs corticals causat per l'edema cortical. La presència d'aquests signes depèn de la mida de l'àrea isquèmica, la severitat de la isquèmia i el temps d'isquèmia.

La detecció d'aquests signes pot ésser més acurada si es fa una anàlisi sistemàtica mitjançant l'ús de l'escala ASPECTS o la modificació de paràmetres de la TC.

La TC cranial també pot oferir informació sobre l'estat del vasos intracranials. L'augment de densitat en una de les artèries intracranials tradueix en moltes ocasions la presència d'una oclusió arterial. Aquest signe és molt típicament descrit a l'artèria cerebral mitja com signe de l'artèria cerebral mitja hiperdensa, però es pot trobar a altres segments arterials. A vegades es descriu com "signe del punt", degut normalment a la oclusió de branques arterials més distals.

Ressonància Magnètica (RM) cranial

L'estudi RM cranial de l'íctus isquèmic ha d'incloure seqüències T1, T2, FLAIR, difusió i T2*.

És més útil que el TC cranial per detectar lesions de mida petita corticals o subcorticals i lesions del tronc i/o cerebel. Per aquest motiu és recomanable en els ictus isquèmics de tipus llacunar i en els que afectin territori vertebrobasilar. La RM pot identificar lesions isquèmiques subclíniques que poden oferir informació sobre el mecanisme de l'íctus.

Tot i que les seqüències de difusió tenen una alta especificitat i



sensibilitat per diagnosticar la isquèmia aguda és possible que un petit percentatge de pacients amb ictus tingui un estudi de difusió negatiu. Això és més freqüent quan la isquèmia és de poc temps d'evolució i/o està localitzada en el tronc.

Les seqüències T2* o echo gradient poden detectar petites quantitats de deoxyhemoglobina. Aquesta propietat fa que a la RM es pugui detectar una hemorràgia intracranial i es pugui fer servir com única prova d'imatge en el diagnòstic de l'ictus agut.

Recomanacions

1. Tots els malalts amb sospita d'ictus isquèmic han de rebre un TC o RM cranial (classe I, nivell d'evidència A).
2. La RM cranial és més sensible que la TC cranial per detectar isquèmia, especialment per lesions de mida petita i el territori posterior (classe I, nivell d'evidència A).

PROVES CARDIOLÒGIQUES

Electrocardiograma

Un examen clínic cardiovascular, test d'enzims cardíacs i un ECG s'hauria de realitzar en tots els pacients que tenen un ictus.

Les alteracions cardíques són prevalents entre els pacients amb ictus (fins un 70-90% poden tenir alteracions en ECG però la major part inespecífiques) i el pacient pot tenir un procés cardíac agut que requereixi tractament urgent. Per exemple un infart agut de miocardi pot provocar un ictus i un ictus agut pot provocar isquèmia miocàrdica. A més hi ha arrítmies cardíques que es poden presentar en els pacients amb ictus agut. La fibril·lació auricular (FA), una potencial causa important d'ictus es podria detectar en l'ECG (5-25% de malalts amb FA coneguda i 2.7-4.8% en malalts sense FA). A més en alguns casos es pot tractar d'un epifenomen com en el cas dels infarts que afecten el lòbul temporal dret.

Monitoratge continu en unitat d'ictus

La rendibilitat del monitoratge amb telemetria en la detecció d'arrítmies vindrà marcada per la seva durada. El percentatge de noves arrítmies diagnosticades en aproximadament 48

hores oscil·la entre 1-7%. Aproximadament un 10% dels pacients amb ictus isquèmic o AIT presentaran una nova FA durant el seu ingrés.

Encara que la realització d'ECG seriats als primers dies pot augmentar la rendibilitat de la prova, aquesta és molt baixa. Podria fer-se servir en aquells centres que no tinguin unitat d'ictus o monitoratge continu.

Holter-ECG de 24 hores

La rendibilitat d'un monitoratge Holter de 24 hores en la detecció d'arítmies és controvertida. No hi ha una evidència en la realització a malalts no seleccionats. La rendibilitat sembla que augmenta si es selecciona bé el malalt: edat avançada, sexe femení, malaltia coronària, dilatació aurícula esquerra en ecocardiograma, infarts corticals i de localització múltiple en neuroimatge, diabetis mellitus. En aquests malalts seleccionats la capacitat per detectar noves arrítmies es troba entre el 1-10%. La presència de batecs auriculars prematurs (>70 en 24hores) o activitat auricular ectòpica excessiva (>30 per hora), ratxes curtes de FA podrien tenir-se en compte de cara a valorar un Holter perllongat.

Monitoratge amb Holter perllongat

Les dades de rendibilitat d'aquesta exploració varien de nou segons els estudis i el mètode emprat. Un Holter de 72 hores detecta aproximadament un 6% d'arítmies no conegudes prèviament, essent del 16% en els casos de 30 dies. Els mètodes varien: Holter d'events, monitoratge continu en temps real o Holter insertable.

Ecocardiograma

La prevalença d'ictus isquèmic de mecanisme embòlic d'origen cardíac s'estima en un 15-20%, percentatge que és clarament superior en pacients menors de 45 anys (25%-50%). Les alteracions cardíques més freqüentment associades amb ictus són: fibril·lació auricular no valvular, infart agut de miocardi, disfunció ventricular esquerra, malaltia valvular reumàtica i pròtesis valvulars cardíques. No hi ha recomanacions ben establertes referents a la indicació de l'estudi ecocardiogràfic, estaria indicat quan la sospita és cardioembòlica: inici brusc dels símptomes, ictus amb



important severitat i en ancians (NIHSS>10, edat>70), ictus previs en diversos territoris arterials, en ictus de territori anterior i posterior o bilateral, ictus en diferents moments cronològics, signes d'altres embòlies sistèmiques, infarts amb afectació cortical o subcortical extens, signe d'hiperdensitat d'ACM, recanalització ràpida d'una arteria de gran vas.

L'ecocardiografia transtoràcica (ETT) està indicada en pacients menors de 45 anys, ictus criptogènic amb estudi normal de qualsevol edat, fibril·lació auricular no coneguda prèviament o sospita de cardiopatia embolígena. En algunes ocasions (sospita d'endocarditis, sospita de patologia de crossa aòrtica, valoració de patologia valvular, shunt dreta-esquerra) pot ser necessària la realització d'un ecocardiograma transesofàgic.

RM cardíaca

La RM cardíaca ha demostrat ser de potencial utilitat en l'avaluació diagnòstica de pacients amb ictus criptogènic de cara a identificar potencials etiologies com a trombus cardíac, tumors cardíacs, patologia d'arc aòrtic i d'altres anomalies rares cardíques. També pot donar informació funcional i paràmetres estructurals de l'aurícula esquerra. Es tracta d'una tècnica no invasiva, encara que es necessiten estudis prospectius comparant amb ecocardiografia transtoràcica i transesofàgica en aquest tipus de malalts.

Recomanacions

1. Un ECG és recomanable a causa de l'elevada incidència de patologia cardíaca en malalts amb ictus. (Classe I, Nivell Evidència B).
2. Es recomana l'ús de monitoratge cardíac per a detectar FA o d'altres arrítmies potencialment greus que requeririen intervencions cardíques d'emergència. S'accepta generalment que el monitoratge ha de ser realitzat durant les primeres 24 hores després de l'esdeveniment vascular isquèmic. (Classe I, Nivell Evidència B).
3. En malalts amb AIT o ictus isquèmic, l'estudi per detectar FA es recomana tant per ECG seguits per monitoratge ECG per al menys 72 hores. (Classe I, Nivell Evidència B).
4. Per malalts que han presentat un ictus isquèmic o un AIT sense una causa aparent, un monitoratge perllongat (30 dies) per detectar FA és raonable dintre dels 6 mesos posteriors a l'esdeveniment. (Classe IIa, Nivell Evidència

C).

ALTRES PROVES DIAGNÒSTIQUES

Radiografia de tòrax

La majoria dels pacients amb ictus no necessiten una radiografia de tòrax a la valoració inicial, encara que és útil per a la valoració de la silueta cardíaca i de l'aorta toràcica. També ofereix informació sobre possibles complicacions de l'ictus.

Recomanacions

1. La majoria dels pacients amb ictus no necessiten una radiografia de tòrax com a part de la seva valoració inicial. (Classe III, Nivell Evidència B).
2. Pacients amb clínica o altre evidència de patologia cardíaca o pulmonar poden necessitar una radiografia de tòrax. (Classe I, Nivell Evidència B).

ESTUDIS HISTOLÒGICS

Estan indicats en cas de sospita d'arteritis/vasculitis, malaltia metabòlica o hereditària i algunes malalties hematològiques.

- Biòpsia de pell: síndrome de Sneddon (biòpsia de vasos digitals), malaltia de Fabry, CADASIL. En el cas de la malaltia de Fabry se sol preferir estudi en plasma o leucòcits de l'activitat de l'alfa-galactosidasa A en el cas dels homes i estudi genètic en el cas de les dones (són portadores, habitualment amb activitat normal de l'enzim). En la malaltia de CADASIL és d'elecció l'estudi genètic.
- Biòpsia de múscul i nervi: vasculitis sistèmica, citopatia mitocondrial.
- Biòpsia leptomeníngia i parenquimatosos: vasculitis primària de l'SNC o malalties neoplàsiques d'estirp limfocítica, com l'angioendoteliosi maligna.
- Biòpsia de l'artèria temporal: sospita d'arteritis de cèl·lules gegants.
- Biòpsia de moll d'os: malalties hematològiques.

ESTUDI DE LÍQUID CEFALORAQUIDI

El rendiment de les imatges del cervell és elevat per la



detecció de sang intracranial. El curs clínic d'una hemorràgia subaracnoïdal o infecció aguda del sistema nerviós central habitualment és diferent d'un ictus isquèmic. L'estudi de LCR pot estar indicat en l'avaluació d'un pacient amb ictus isquèmic que pot ser secundari a una malaltia infecciosa. La presència d'hipertensió intracranial o alteracions de l'hemostàsia contraindica la punció lumbar. En pacients que estiguin rebent tractament anticoagulant s'ha d'haver normalitzat la coagulació o esperar almenys 12 hores en el cas de les heparines de baix pes molecular (HBPM) abans de realitzar la punció. El tractament es pot reiniciar 1 hora després de la punció. Les determinacions inclouen bioquímica (proteïnes, glucosa, pigment xantocròmic), citologia, serologies i cultius.

Recomanacions

1. La majoria dels pacients amb ictus no necessiten un estudi del líquid cefaloraquídi (Classe III, Nivell Evidència B).

ELECTROENCEFALOGRAMA

L'electroencefalograma pot ser útil quan es sospita que les

crisis siguin la causa del dèficit neurològic o bé una complicació de l'ictus.

ESTUDI DE LA SON

Les apnees de la son estan presents en la meitat o tres quarts dels malalts amb ictus o AIT. Malgrat la seva prevalença entre un 70-80% dels malalts mai han estat ni diagnosticats, ni tractats.

Recomanacions

1. Un estudi de la son caldria considerar-se en pacients amb ictus isquèmic o AIT en base a l'elevada prevalença d'apnees de la son en aquesta població i l'evidència que el tractament de les apnees de la son millora els resultats en la població general. (Classe II b, Nivell Evidència B).
2. El tractament amb CPAP s'hauria de considerar en pacients amb ictus o AIT i apnees donada l'evidència emergent de la millora de resultats (Classe IIb, Nivell Evidència B).

Bibliografia

1. Barlinn, K. & Alexandrov, A.V., 2011. Vascular Imaging in Stroke: Comparative Analysis. *Neurotherapeutics*, 8(3), pp.340–348.
2. Bodle, J.D. et al., 2012. High-Resolution Magnetic Resonance Imaging: An Emerging Tool for Evaluating Intracranial Arterial Disease. *Stroke*, 44(1), pp.287–292.
3. Edlow, B.L., Hurwitz, S. & Edlow, J.A., 2017. Diagnosis of DWI-negative acute ischemic stroke. *Neurology*, 89(3), pp.256–262.
4. *Enfermedades Vasculares Cerebrales*. 3ª Edición. 2012. J.L. Martí Vilalta.
5. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Harold P. Adams, Jr, MD, et al. *Stroke*. 2007;38:1655-1711.
6. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Walter N. Kernan, MD, Chair et al.



Stroke. 2014;45:2160-2236.

7. Guidelines for the management of a trial brillation developed in collaboration with EACTS The Task Force for the management of a trial brillation of the European Society of Cardiology (ESC).Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC.Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO).European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Journal. August 27, 2016.
8. Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*, 124(4), pp.e54–e130.
9. Hoksbergen, A.W.J. et al., 2000. Collateral Variations in Circle of Willis in Atherosclerotic Population Assessed by Means of Transcranial Color-Coded Duplex Ultrasonography. *Stroke*, 31(7), pp.1656–1660.
10. Kim, Y. et al., 2009. Relationship between Flow Diversion on Transcranial Doppler Sonography and Leptomeningeal Collateral Circulation in Patients with Middle Cerebral Artery Occlusive Disorder. *Journal of Neuroimaging*, 19(1), pp.23–26.
11. King, A. et al., 2011. Does Impaired Cerebrovascular Reactivity Predict Stroke Risk in Asymptomatic Carotid Stenosis?: A Prospective Substudy of the Asymptomatic Carotid Emboli Study. *Stroke*, 42(6), pp.1550–1555.
12. Lev, M.H. & Farkas, J., 1999. Improved nonenhanced CT detection-benefits of soft copy interpretation by using variable window width and center level settings. *Radiology*, 213, pp.150–155.
13. Markus, H.S. et al., 2010. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *The Lancet Neurology*, 9, pp.663–671.
14. Nguyen-Huynh, M.N. et al., 2008. How accurate is CT angiography in evaluating intracranial atherosclerotic disease? *Stroke*, 39(4), pp.1184–1188.
15. Saqqur, M. et al., 2007. Site of Arterial Occlusion Identified by Transcranial Doppler Predicts the Response to Intravenous Thrombolysis for Stroke. *Stroke*, 38(3), pp.948–954.
16. Sloan, M.A. et al., 2004. Assessment: TranscranialDoppler ultrasonography. *Neurology*, 62, pp.1468–1481.
17. Staub, D. et al., 2009. Vasa Vasorum and Plaque Neovascularization on Contrast-Enhanced Carotid Ultrasound Imaging Correlates With Cardiovascular Disease and Past Cardiovascular Events. *Stroke*, 41(1), pp.41–47.
18. Vernieri, F. et al., 2001. Effect of Collateral Blood Flow and Cerebral Vasomotor Reactivity on the Outcome of Carotid Artery Occlusion. *Stroke*, 32(7), pp.1552–1558.



19. Wintermark, M. et al., 2013. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: A joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology, and the Society of NeuroInterventional Surgery. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 34(11), pp.E117–27.
20. Yaghy S. et al. Cardiac magnetic resonance imaging: a new tool to identify cardioaortic sources in ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jan;88(1):31-37.



4. Tractament prevenció secundària

4.1. Antiagregants plaquetaris

Els fàrmacs destinats a evitar l'agregació de les plaquetes, formen part dels fàrmacs antitrombòtics. Les indicacions del tractament antiagregant plaquetari són els següents:

1. Atacs isquèmics transitoris d'origen aterotrombòtic o indeterminat.
2. Infart cerebral d'origen aterotrombòtic o indeterminat.

Tipus d'antiagregants plaquetaris

Hi ha quatre antiagregants plaquetaris aprovats per la FDA per a la prevenció secundària de l'esdeveniment isquèmic cerebral: AAS, AAS i dipiridamol, clopidogrel i ticlopidina. En general, aquests antiagregants redueixen el risc de recurrència vascular en un 22%.

Aspirina

L'aspirina produeix la inhibició irreversible de la ciclooxigenasa plaquetària i amb això disminueix la formació de tromboxà A₂, un potent estimulador de l'agregació plaquetària; Però al mateix temps, produeix la inhibició de la ciclooxigenasa de l'endoteli vascular, cosa que fa disminuir la formació de prostaciclina, inhibidor de l'agregació plaquetària. Aquesta dualitat d'accions oposades, és la que motiva que no coneguem la dosi ideal de l'aspirina; el 85% de neuròlegs utilitzem la dosi de 300-325 mg al dia. S'absorbeix ràpidament després que s'administri oralment, i assoleix en 60 minuts la màxima concentració sanguínia.

Dipiridamol

El dipiridamol inhibeix l'activació de les plaquetes, mitjançant el bloqueig de la fosfodiesterasa plaquetària, i és produït un augment de l'AMPc, que bloqueja el calci que intervé en l'activació plaquetària. S'ha demostrat que no és útil administrat de forma aïllada, tan sols el dipiridamol d'alliberació prolongada (200 mg cada 12 hores) combinat amb aspirina ha demostrat una reducció de l'esdeveniment vascular en un 23% comparat amb l'aspirina sola, sense augment significatiu en les taxes d'hemorràgia.

Ticlopidina i Clopidogrel

La ticlopidina (250 mg cada 12 hores) i el clopidogrel (75 mg en dosi única diària) bloquegen l'agregació de les plaquetes inhibint la unió d'ADP amb el seu receptor P2Y₁₂. Entre aquests 2 fàrmacs és preferible el clopidogrel per a la dosi única diària, perquè no necessita de controls hematològics i perquè té menys efectes secundaris. L'activitat antitrombòtica del clopidogrel és superior a la de l'aspirina, la qual cosa redueix els esdeveniments isquèmics un 8,7% (risc relatiu) i un 0,5% (risc absolut) més que l'aspirina, en total en un terç (33%) dels pacients amb aterosclerosi sistèmica.

Nous antiagregants plaquetaris

S'han investigat altres 5 antiagregants plaquetaris en la prevenció secundària de l'esdeveniment vascular cerebral.

Triflusal

El triflusal és una variant de l'estructura química de l'aspirina, amb menys risc de complicacions hemorràgiques, però no ha demostrat superioritat a l'aspirina.

Ticagrelor

El ticagrelor és un antagonista selectiu directe dels receptors del difosfat d'adenosina (ADP) que actua sobre el receptor P2Y₁₂ de l'ADP inhibint l'agregació plaquetària. S'ha d'administrar la primera dosi de càrrega 180 mg i continuar amb 90 mg / 12 h. El ticagrelor s'absorbeix ràpidament, amb una mitjana del T_{máx} de 1,5 hores. Els pacients d'ascendència asiàtica tenen una biodisponibilitat un 39% més gran que els de raça blanca i els de raça negra un 18% menor. El ticagrelor ha demostrat superioritat enfront de l'aspirina en la reducció de l'esdeveniment vascular en pacients amb ictus minor (NIHSS <5) o AIT d'alt risc (ABCD₂ > 4) de causa aterotrombòtica (estenosi extra o intracranial > 50%), sense augment significatiu en les taxes d'hemorràgia.

Cilostazol

Cilostazol és un inhibidor selectiu de la fosfodiesterasa III, enzim responsable de la degradació de l'AMP-cíclic. Inhibeix la agregació plaquetària, afavoreix la vasodilatació i inhibeix la proliferació de les cèl·lules musculars del vas. La seva dosi habitual és de 200 mg / dia, i està aprovat en la claudicació intermitent. Ha estat estudiat únicament en poblacions



asiàtiques, i ha demostrat no inferioritat respecte a l'aspirina amb menors taxes d'hemorràgia cerebral.

Terutroban i Sarpogrelate

Terutroban i sarpogrelate han demostrat inferioritat a l'aspirina, i la seva recerca s'ha suspès.

Recomanacions generals de tractament antitrombòtic

- És recomana que als pacients amb esdeveniment isquèmic cerebral no cardioembòlic rebin tractament antitrombòtic: monoteràpia d'AAS o clopidogrel, o bé doble antiagregació d'AAS i dipiridamol d'alliberació prolongada. (Classe I, Nivell A).
- Cap dosi d'AAS ha demostrat superioritat (Classe I, Nivell A).
- La combinació d'AAS i dipiridamol d'alliberació prolongada és superior a AAS en monoteràpia (Classe I, Nivell A).
- El clopidogrel és superior a AAS en monoteràpia (Classe IIb, Nivell B).
- El ticagrelor ha demostrat superioritat davant AAS en pacients amb esdeveniment vascular cerebral de causa aterotrombòtica (Classe II, Nivell B).
- La combinació d'AAS i dipiridamol no ha demostrat superioritat enfront del clopidogrel (Classe II, Nivell B).
- En pacients asiàtics, el cilostazol front AAS redueix significativament la recurrència vascular i el risc d'hemorràgia intracranial. Es desconeix la seva utilitat en població no asiàtica.
- Per tant, s'hauria d'administrar aspirina més dipiridamol, o clopidogrel sol. Alternativament, l'aspirina sola o el triflusal sol. (Classe I, Nivell A).
- S'ha d'administrar antiagregació tan aviat com sigui possible després de l'inici de l'íctus. En els pacients disfàgics o amb disminució de consciència s'ha d'administrar per via parenteral o sonda nasogàstrica (Classe I, Nivell A).
- No és pot administrar AAS en els 24 hores següents a l'administració de trombolítics (Classe I, Nivell A).
- L'administració d'anticoagulants en pacients amb isquèmia cerebral no cardioembòlica no està recomanada (Classe I, Nivell A).
- És recomana que als pacients que pateixin un ictus

estant en tractament antiagregant siguin reavaluats amb relació a la fisiopatologia i als factors de risc (Classe I, Nivell U). No hi ha prou evidència que l'increment de la dosi d'AAS, o el canvi d'antiagregant aportí major benefici (Classe IIb, Nivell C). En aquests pacients, l'estudi de la funció plaquetària podria detectar defectes en la antiagregació, encara que no es recomana la realització d'aquests estudis fora d'assajos clínics.

Recomanacions en situacions concretes

1. En pacients amb ictus minor o ait d'alt risc

- En pacients amb ictus minor (NIHSS inferior o igual a 3) o AIT d'alt risc (ABCD2 major o igual a 4) es recomana doble antiagregació amb AAS (50-325 mg al dia) i clopidogrel (càrrega de 300 mg el primer dia i posteriorment 75 mg al dia) durant 21 dies, mantenint posteriorment antiagregació simple (AAS 50-325 mg al dia o clopidogrel 75 mg al dia). Es recomana iniciar el tractament en les primeres 12 hores des de l'inici clínic (Classe I, Nivell A).
- El manteniment de la doble antiagregació més enllà dels 21 dies ha demostrat augmentar el risc d'hemorràgies majors i menors (Classe I, Nivell A).

2. Estenosi intracranial

- En pacients simptomàtics amb estenosi intracranial moderada (> 50%), no està indicada la col·locació de stent o angioplàstia intracranial. (Classe III, Nivell B).
- En pacients amb estenosi intracranial simptomàtica > 70%, no es recomana el tractament amb stent Wingspan. (Classe III, nivell B).
- En pacients amb estenosi intracranial simptomàtica > 70%, la utilitat de l'angioplàstia sola o la col·locació d'un stent (diferent al sistema Wingspan) és desconeguda (Classe IIb, Nivell C).
- En pacients simptomàtics amb estenosi intracranial > 50%, es recomana mantenir una tensió arterial sistòlica menor a 140 mmHg i estatines a altes dosis (Classe I, Nivell B).
- En pacients amb infart cerebral o AIT recent (menys de 30 dies) secundari a estenosi simptomàtica > 70%, el tractament amb doble antiagregació d'AAS

i clopidogrel durant 90 dies, seguit de monoteràpia redueix en un 18,8% el risc de recurrència vascular sense augment significatiu en les taxes d'hemorràgia greu (Classe IIb, Nivell B).

- En pacients amb estenosi intracranial > 50%, l'antiagregació amb AAS és superior a la anticoagulació amb warfarina (Classe I, Nivell B).
- En pacients amb infart o AIT secundari a estenosi intracranial > 50%, no hi ha dades suficients per recomanar clopidogrel en monoteràpia, AAS amb dipiridamol o cilostazol (Classe IIb, Nivell C).
- En pacients amb estenosi intracranial > 70% i recurrència de l'ictus tot i el tractament amb AAS, clopidogrel i estatines a altes dosis, l'eficàcia d'angioplàstia sola o col·locació de stent és desconeguda, i s'ha de fer dins de projectes d'investigació. (Classe IIb, Nivell C).
- En pacients amb estenosi intracranial simptomàtica > 50%, el by pass ACE / ACI no està recomanat. (Classe III, Nivell B).

3. Estenosi extracranial vertebrobasilar

- En pacients amb estenosi simptomàtica d'artèria vertebral extracranial > 50% es recomana tractament mèdic. (Classe I, Nivell A).
- Col·locació de stent o procediments quirúrgics, poden considerar-se en pacients amb estenosi d'artèria vertebral extracranial > 50% si recorren els símptomes malgrat un adequat tractament mèdic. (Classe IIb, Nivell C).
- El tractament quirúrgic, inclosa la endarteriectomia vertebral i la transposició vertebral, es poden considerar en pacients amb recurrència de símptomes malgrat un tractament mèdic òptim. (Classe IIb, Nivell C).

4. Foramen oval permeable

- En absència d'altres indicacions d'anticoagulació, els pacients amb FOP i ictus criptogènic han de ser tractats amb antiagregants (Classe II, Nivell B).
- Es recomana anticoagulació en aquells casos on es demostra una font venosa d'embolisme (Classe I, Nivell A).
- En pacients amb ictus criptogènic de menys de 60

anys i amb presència d'un shunt gran (pas de més de 20 bombolles en l'ecocardiografia transesofàgica) es pot plantejar el tancament percutani del FOP juntament amb tractament antiagregant (Classe I, Nivell A).

- En pacients amb FOP i ictus criptogènic recurrent tot i el tractament antiagregant es pot plantejar el tractament percutani del FOP (Classe IIb, Nivell C).

5. Dissecció carotídia o vertebral

- En pacients amb dissecció vertebral o carotídia és pot considerar l'ús d'heparina intravenosa, o antiagregació durant 3-6 mesos (Classe IIa, nivell B).
- En pacients amb dissecció carotídia o vertebral i recurrència dels símptomes malgrat el tractament mèdic, es pot considerar el tractament endovascular amb stent (Classe IIb, Nivell C).
- En pacients amb dissecció carotídia o vertebral, i recurrència dels símptomes malgrat el tractament mèdic, no candidats a teràpia endovascular, es pot considerar el tractament quirúrgic (Classe IIb, Nivell C).

6. Ateromatosi de la crossa aòrtica

- En els pacients amb isquèmia cerebral i plaques d'ateroma de la crossa aòrtica > 4 mm, es recomana antiagregació en monoteràpia (Classe I, Nivell A).
- En els pacients amb isquèmia cerebral i plaques d'ateroma de la crossa aòrtica > 4 mm, es recomana el tractament amb estatines (Classe I, Nivell B).
- La anticoagulació amb warfarina no és superior a la doble antiagregació amb AAS i clopidogrel (Classe II).
- La endarteriectomia de plaques d'ateroma de la crossa aòrtica > 5 mm o amb elements mòbils no està recomanada (Classe III, Nivell C).

7. Valvulopatia, fibril·lació auricular o cardiopatia isquèmica associada

- Es recomana en pacients amb isquèmia cerebral amb lesió valvular aòrtica, calcificació de l'anell mitral o prolapse de la vàlvula mitral, sense fibril·lació auricular, el tractament amb



antiagregants (Classe I, Nivell C).

- En pacients amb isquèmia cerebral i fibril·lació auricular, el tractament combinat d'anticoagulació i antiagregació no es recomana (Classe IIb, Nivell C). Només s'hauria de plantejar aquesta combinació en circumstàncies especials com l'angor inestable o l'stent coronari.
- La combinació d'aspirina i clopidogrel és recomana en pacients amb isquèmia cerebral amb indicacions específiques (angina inestable, infart de miocardi no-Q o stenting recent) (Classe I, Nivell A).

8. Després hemorràgia cerebral

- En pacients amb antecedents d'hemorràgia cerebral lobar és recomanable evitar els anticoagulants orals (Classe II, nivell B).
- La descoagulació o el tractament antiagregant pot ser considerat després d'una hemorràgia cerebral no lobar si hi ha indicacions definitives i necessàries

per a aquests tractaments (Classe IIb, nivell B).

9. Trombofília

(Dèficit d'AT-III, Proteïna S, Proteïna C, mutació del factor V Leiden o del gen de la protrombina G20210A, o presència d'anticossos antifosfolípids).

- No hi ha evidència sobre el tractament més eficaç en pacients amb isquèmia cerebral i trombofília.
- Es recomana antiagregació en pacients amb isquèmia cerebral i trombofília si no s'administra anticoagulació. (Classe I, Nivell A).
- Es recomana antiagregació en pacients amb anticossos antifosfolípids que no compleixen criteris de síndrome antifosfolípid. (Classe I, Nivell B).
- Es recomana antiagregació en pacients amb síndrome antifosfolípid amb contraindicació a l'anticoagulació (Classe I, Nivell A).

Bibliografia

1. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter) Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Messé S, Gronseth G, Kent D, et al. *Neurology* 2016;87:815–821.
2. A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials of combination of clopidogrel and aspirin in transient ischemic attack or minor stroke. Zhou X, et al. *Exp Ther Med*. 2017;14:324–332.
3. Final Results of Cilostazol-Aspirin Therapy against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis (CATHARSIS). Uchiyama S, Sakai N, Toi S, et al. CATHARSIS Study Group. Uchiyama S, et al. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015;5(1):1–13.
4. Antiplatelet regimens in the long-term secondary prevention of transient ischaemic attack and ischaemic stroke: an updated network meta-analysis. Niu PP, Guo ZN, Jin H, et al. *BMJ Open*. 2016;17;6(3):e009013.
5. Ticagrelor versus Aspirin in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. SOCRATES Steering Committee and Investigators. Citation. *N Engl J Med*. 2016 Jul 7;375(1):35–43.
6. Recurrent Ischemic Lesions After Acute Atherothrombotic Stroke: Clopidogrel Plus Aspirin Versus Aspirin Alone. Hong KS, Lee SH, Kim EG, et al. COMPRESS Investigators. *Stroke*. 2016;47(9):2323–30.
7. Dual antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: Use of clopidogrel and acetylsalicylic acid after noncardioembolic ischemic stroke. Koziol K, Van der Merwe V, Yakiwchuk E, et al. *Can Fam Physician*. 2016 Aug;62(8):640–5.



8. Efficacy and safety of short-term dual – versus mono-antiplatelet therapy in patients with ischemic stroke or TIA: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. Liu Y, Fei Z, Wang W, et al. *J Neurol* 2016;263:2247-2259.
9. The effectiveness and safety of dual antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease with intracranial and extracranial arteriostenosis in Chinese patients. A randomized and controlled trial. Zuo F, Liu H, Wu H, et al. *Medicine* 2017;96:1(e5497).
10. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart association/American Stroke Association. Kernan W, Ovbiagele B, Blaack H et al. *Stroke* 2014;45(7):2160-236.
11. Oral Antiplatelet and anticoagulant agents in the prevention and management of ischemic stroke. Shrestha S, Coy S, Bekelis K. *Current Pharmaceutical Design* 2017;23:1377-1391.
12. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. Johnston SC, Easton JD, Farrant M et al. *N Engl J Med* 2018. 19;379(3):215-225.
13. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. Wang Y, Wang Y, Zhao X et al. *N Engl J Med* 2013. 4;369(1):11-9.
14. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ahmad Y, Howard JP, Arnold A et al. *Eur Heart J* 2018; 7;39(18):1638-1649.
15. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence. Mir H, Siemieniuk RAC, Ge LC et al. *BMJ Open* 2018; 25;8(7):e02376.



4.2. Anticoagulants orals

L'anticoagulació oral és la teràpia d'elecció per a la prevenció secundària de l'ictus isquèmic cardioembòlic.

En funció del seu mecanisme d'acció, els anticoagulants orals es classifiquen en:

- **Antagonistes de la vitamina K (AVK):** són els anticoagulants clàssics i durant més de mig segle l'única opció per a l'anticoagulació oral crònica. El seu efecte anticoagulant es deu a la seva interferència en la reacció de carboxilació dels factors de coagulació vitamina K-dependents (II, VII, IX y X). Els AVK es caracteritzen per tenir un rang terapèutic estret i interaccions dietètiques i farmacològiques freqüents, amb gran variabilitat intra i interindividual en la seva resposta, motiu pel qual és necessari el monitoratge analític periòdic i l'ajust de la dosis. Els AVK disponibles són l'acenocumarol (el més utilitzat en el nostre medi) i la warfarina, ambdós derivats del dicumarol.
- **Anticoagulants orals directes (AOD):** són els anticoagulants de nova generació. Aquests fàrmacs inhibeixen les seves dianes terapèutiques, la trombina o el factor X activat (Xa), directament, en comptes de fer-ho a través d'un cofactor o altres mecanismes indirectes. Els AOD posseeixen una farmacocinètica i farmacodinàmia previsible, amb un efecte ràpid, una semivida curta i escasses interaccions farmacològiques, el que permet que es puguin administrar a dosis fixes, sense necessitat de monitoratge. Actualment els AOD aprovats són dabigatran (inhibidor de la trombina) i rivaroxaban, apixaban i edoxaban (inhibidors del factor Xa).

RECOMANACIONS DEL TRACTAMENT ANTICOAGULANT ORAL Fibril·lació auricular

L'anticoagulació oral crònica és el tractament d'elecció en la prevenció secundària de l'ictus o altres complicacions tromboembòliques en pacients amb fibril·lació auricular (FA) tant persistent com paroxística.

Els anticoagulants orals AVK han demostrat la seva eficàcia en la prevenció del tromboembolisme per FA, amb una reducció del risc relatiu del 64% en comparació amb el placebo, tant en prevenció primària (1, 2) com secundària (3). La principal complicació del tractament amb AVK és l'hemorràgia, sent la més greu l'hemorràgia intracranial. La intensitat òptima d'anticoagulació en pacients amb FA no associada a pròtesi mecànica correspon a un rang internacional normalitzat (INR) entre 2 i 3. El temps en rang terapèutic (TRT) s'associa amb l'eficàcia i seguretat dels AVK (4). En el cas de pacients amb FA no valvular en tractament amb un AVK que presentin un esdeveniment cerebrovascular, no està demostrat que l'augment de la intensitat d'anticoagulació ni la combinació amb un antiagregant disminueixin el risc de recurrència, mentre que sí augmenta el risc hemorràgic.

Després dels resultats positius d'assaigs de fase III (5-7), els AOD estan autoritzats per a la prevenció de l'ictus en pacients amb FA no valvular, definida per l'absència d'estenosi mitral moderada o greu o pròtesi mecànica. Tots els AOD estudiats han demostrat la seva no-inferioritat i fins i tot alguns la seva superioritat respecte a la warfarina en la reducció del risc tromboembòlic en aquests pacients. Tant dabigatran 150 mg com apixaban s'associen a una disminució del risc d'ictus o embolisme sistèmic, mentre que dabigatran 110 mg, apixaban o edoxaban disminueixen el risc d'hemorràgia major. No obstant això, dabigatran 150 mg, rivaroxaban i edoxaban 60 mg s'associen a un major risc d'hemorràgia gastrointestinal. En aquests estudis es van excloure aquells pacients amb un aclariment de creatinina disminuït (inferior a 30 ml/min), així com aquells amb hepatopatia moderada o greu. Una metanàlisi recent d'aquests assaigs clínics va demostrar que els AOD redueixen de forma significativa el risc d'ictus o embòlia sistèmica (risc relatiu [RR] 0,81; IC 95%: 0,73-0,91) i l'hemorràgia intracranial (RR 0,48; IC 95%: 0,39-0,59), però augmenten el risc d'hemorràgia gastrointestinal (RR 1,25; IC 95%: 1,01-1,55) (8). Els estudis en la pràctica clínica, incloent la població de pacients amb història d'ictus, són consistents amb els resultats dels assaigs clínics (9, 10).

Recomanacions

- En pacients amb FA no valvular que han presentat un ictus, està indicat el tractament anticoagulant crònic amb un AVK (acenocumarol o warfarina) amb un objectiu

d'INR entre 2 i 3, o amb un AOD (apixaban, dabigatran, rivaroxaban o edoxabán) (classe I; Nivell d'Evidència A). La selecció de l'anticoagulant ha de ser individualitzada en funció dels factors de risc, cost, tolerabilitat, potencials interaccions i altres característiques clíniques, incloent la funció renal i el TRT, si el pacient estava prenent prèviament un AVK.

- Els AOD (apixaban, dabigatran, rivaroxaban o edoxaban) poden considerar-se la teràpia d'elecció en les següents situacions clíniques:
 - ◊ Pacients amb hipersensibilitat coneguda o amb contraindicació específica a l'ús d'acenocumarol o warfarina.
 - ◊ Pacients amb antecedents d'hemorràgia intracranial (excepte durant la fase aguda).
 - ◊ Pacients amb ictus isquèmic que presentin criteris clínics i de neuroimatge d'alt risc d'HIC, definit com la combinació de HAS-BLED ≥ 3 i almenys un dels següents: leucoaraiosi grau III-IV [25] i / o microsagnats corticals múltiples.
 - ◊ Pacients en tractament amb AVK que pateixen episodis tromboembòlics arterials greus malgrat un bon control d'INR.
 - ◊ Pacients que han iniciat tractament amb AVK en què no és possible mantenir un control d'INR dins de rang (2-3) malgrat un bon compliment terapèutic. Es considera que el control d'INR és subòptim quan el percentatge de temps en rang terapèutic (TRT) sigui inferior al 65%.

Infart agut de miocardi i trombosi del ventricle esquerre

Malgrat no existeixen assaigs clínics que hagin demostrat l'eficàcia del tractament anticoagulant en el context de trombosi del ventricle esquerre (VE) després d'un infart agut de miocardi (IAM), una metanàlisi d'estudis observacionals va demostrar que el tractament amb AVK disminueix tant el risc de formació com d'embolització de trombes en el VE (11). Per això, el seu ús està indicat en aquells pacients amb trombosi del VE documentada durant els primers 3 mesos després del IAM, inicialment en combinació amb heparina sòdica o de baix pes molecular, fins a arribar al seu rang terapèutic, amb un objectiu d'INR entre 2 i 3.

En aquells pacients d'alt risc (ex. Fracció d'ejecció $<30\%$, disfunció apical) però sense trombe ventricular demostrat, es pot considerar l'ús de l'anticoagulació amb AVK per prevenir la formació de trombes, en funció del risc individual d'hemorràgia, tenint en compte altres factors com la necessitat de teràpia concomitant amb doble antiagregació.

Pel que fa als AOD, el dabigatran s'ha relacionat amb un increment del risc d'IAM en comparació amb la warfarina en pacients amb FA (5, 12). Per altra banda el rivaroxaban i l'apixaban es van associar a un increment del risc hemorràgic, inclosa l'hemorràgia intracranial, en pacients amb síndrome coronària aguda, sense un benefici en el risc d'ictus. (13,14). Per tant, els AOD no es recomanen per a la prevenció secundària d'ictus en pacients amb un IAM recent.

Recomanacions

- En pacients amb un ictus secundari a un IAM complicat amb trombosi del VE, identificada per una tècnica d'imatge cardíaca, es recomana el tractament anticoagulant amb un AVK durant 3 mesos, amb un objectiu d'INR entre 2 i 3 (Classe I; nivell d'Evidència C).
- En aquells pacients amb un ictus després d'un IAM recent amb criteris de risc (fracció d'ejecció $<30\%$ o disfunció apical) i sense trombosi del VE demostrada per imatge, es pot considerar el tractament amb un AVK durant 3 mesos amb un objectiu d'INR entre 2 i 3 (Classe IIb; Nivell de Evidència C).
- Els AOD no han demostrat benefici per a la prevenció d'ictus després d'un IAM (Classe III, Nivell de Evidència B).

Miocardiopatia

En pacients amb miocardiopatia i fracció d'ejecció reduïda ($\leq 35\%$) i ritme sinusal, dos metanàlisis de 4 assaigs clínics randomitzats van demostrar que l'anticoagulació amb warfarina redueix un 41-44 % el risc d'ictus en comparació amb l'aspirina, encara que amb un increment significatiu del risc d'hemorràgia (15,16). En aquests estudis, la població amb història d'ictus estava escassament representada (per sota del 15%). Actualment, l'anticoagulació amb un AVK està indicada en pacients amb una miocardiopatia en què es demostra una trombosi intracavitària, amb un objectiu d'INR entre 2 i 3 i durant almenys 3 mesos. En aquells casos amb miocardiopatia



sense trombosi demostrada, la decisió d'anticoagular després d'un ictus s'ha d'individualitzar en funció del risc hemorràgic.

Recomanacions

- En pacients amb un ictus isquèmic que presentin una miocardiopatia amb trombosi intracavitària (orelleta o ventricle esquerre) demostrada per imatge es recomana el tractament anticoagulant amb un AVK amb un objectiu d'INR entre 2 i 3 durant almenys 3 mesos (Classe I; Nivell de evidència C).
- En pacients amb un ictus isquèmic que presentin una miocardiopatia dilatada (fracció d'ejecció $\leq 35\%$) o restrictiva sense trombosi intracavitària demostrada, es pot considerar el tractament anticoagulant amb un AVK amb un objectiu d'INR entre 2 i 3 en funció del risc hemorràgic (classe IIb; Nivell de Evidència B).

Valvulopatia i pròtesi valvular

L'anticoagulació oral crònica amb un AVK està indicada en l'estenosi mitral d'origen reumàtic, amb o sense FA associada, per a la prevenció secundària d'ictus o tromboembolisme perifèric, amb un objectiu d'INR entre 2 i 3. (17) No s'ha demostrat que altres tipus de valvulopatia mitral (insuficiència, prolapse o calcificació anular mitral) o la valvulopatia aòrtica es relacionin amb el risc d'ictus, per la qual cosa no es recomana el tractament anticoagulant en aquestes situacions.

En pacients amb pròtesi valvular mecànica que presentin un ictus isquèmic estant amb un règim anticoagulant adequat, la combinació d'un AVK amb l'aspirina a dosis baixes, disminueix el risc d'embolització, tot i que augmenta el risc d'hemorràgia (18).

En el cas de les pròtesis valvulars biològiques, el risc de tromboembolisme és baix i el benefici del tractament anticoagulant és incert, però es pot considerar en aquells pacients que presentin un ictus isquèmic estant en tractament antiagregant i amb un baix risc d'hemorràgia (17).

En els assaigs clínics amb AOD en pacients amb FA, es van excloure aquells pacients amb valvulopatia hemodinàmicament significativa i pròtesis, motiu pel qual el seu ús en aquesta situació és incert. En un estudi en

pacients amb pròtesi mecànica, dabigatran es va associar a un augment en la incidència de complicacions tromboembòliques i hemorràgiques en comparació amb la warfarina, pel que el seu ús està contraindicat.

Recomanacions

- En pacients amb ictus isquèmic i estenosi mitral reumàtica, es recomana l'anticoagulació oral crònica amb AVK amb un objectiu d'INR entre 2 i 3, tant en presència com en absència de FA (Classe I; Nivell de Evidència B).
- En pacients amb una pròtesi mecànica que presenten un ictus tot i el tractament amb AVK en adequat rang terapèutic, es recomana afegir aspirina a dosis baixes (100 mg) al tractament anticoagulant (Classe I; Nivell de Evidència B).
- En pacients amb una pròtesi biològica aòrtica o mitral que presentin un ictus malgrat estar en tractament antiagregant, es pot considerar anticoagulació amb un AVK amb un objectiu d'INR entre 2 i 3 (Classe IIb; Nivell de Evidència C).

Ictus de causa no cardioembòlica

L'anticoagulació oral amb AVK no ha demostrat un benefici en la prevenció de l'ictus de causa no cardioembòlica en comparació a l'aspirina en diversos assaigs clínics, incloent l'anàlisi per subgrups etiològics (aterotrombòtics, lacunars i criptogènics), en part per l'augment del risc d'hemorràgia major.

D'altra banda, no hi ha evidència del paper dels AOD en la prevenció de l'ictus no cardioembòlic. En el darrer any s'han dut a terme dos assaigs clínics que comparaven AAS versus Rivaroxban 15 mg/dia (NAVIGATE-ESUS) (19) i l'altre AAS versus Dabigatran 110 o 150 mg/12 h (RESPECT-ESUS) en els ictus criptogènics de mecanisme embòlic (ESUS). Respecte a l'estudi NAVIGATE-ESUS l'estudi va ser aturat precoçment per increment del risc hemorràgic en el grup rivaroxaban. No van haver diferències respecte a l'eficàcia entre ambdós grups. Respecte al RESPECT-ESUS tot i que encara no ha estat publicat, si es van presentar els resultats principals en el congrés mundial i tot i que en aquest no van haver problemes de seguretat tampoc es van trobar diferències en l'eficàcia entre ambdós grups.



Recomanacions

- En pacients amb un ictus isquèmic de causa no cardioembòlica, no es recomana l'ús d'anticoagulació oral amb AVK (Classe III; Nivell de Evidència A).
- El paper dels AOD en la prevenció de l'ictus no cardioembòlic és desconeguda (Classe IIb; Nivell de Evidència C).

Bibliografia

1. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857–867.
2. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449–1457.
3. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet.* 1993;342:1255–1262.
4. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 1996;335:540–546.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010;363:1875–1876.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Ghalibaf M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981–992.
8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-62.
9. Yao X, Abraham NS, Sangaralingham LR, Bellolio MF, McBane RD, Shah ND, Noseworthy PA. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003725.
10. Coleman CI, Peacock WF, Bunz TJ, Alberts MJ. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and Previous Stroke or Transient Ischemic Attack. *Stroke.* 2017;48:2142-2149.
11. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior



- myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1004–1009.
12. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;157:796–807.
 13. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW, Gibson CM; ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9–19.
 14. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldles M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L; APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699–708.
 15. Kumar G, Goyal MK. Warfarin versus aspirin for prevention of stroke in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:1279–1287.
 16. Lee M, Saver JL, Hong KS, Wu HC, Ovbiagele B. Risk-benefit profile of warfarin versus aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm: a meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2013;6:287–292.
 17. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:e521–643.
 18. Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD003464.
 19. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Berczki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O’Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E, Connolly SJ; NAVIGATEESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018 Jun 7;378(23):2191–2201.



4.3. Tractament de la dislipèmia

Introducció

La dislipèmia es considera un factor de risc modificable d'ictus isquèmic (1). L'abordatge de la dislipèmia inclou mesures dietètiques, canvis en l'estil de vida i tractaments farmacològics, així com un seguiment regular per monitoritzar els nivells plasmàtics de lípids.

Prevenió primària

Diversos estudis han demostrat que l'ús d'estatines pot reduir el risc d'ictus isquèmic (2). Cal tenir en compte que la majoria d'aquests estudis han estat dissenyats per demostrar una reducció conjunta del risc d'infart de miocardi, ictus isquèmic i/o mort cardiovascular. A més, en aquests estudis no es fa distinció entre els subtipus d'ictus.

Les estatines poden tenir efectes secundaris, alguns dels quals poden ser greus. Per aquest motiu no es recomana el seu ús generalitzat en prevenció primària. Actualment es recomana iniciar tractament hipolipemiant amb estatines en persones amb alt risc vascular (risc de mort per causa vascular $\geq 5\%$ en els pròxims 10 anys) que presenten un colesterol total $\geq 200\text{mg/dl}$ i/o c-LDL $\geq 100\text{mg/dl}$ malgrat mesures dietètiques, de control de pes i canvis en l'estil de vida (3). Per estratificar el risc vascular a la nostra població es recomanen les taules derivades del projecte SCORE (4) i REGICOR (5). L'ús d'estatines ha d'anar sempre acompanyat de mesures no farmacològiques: mantenir una dieta baixa en grasses, controlar el pes i mantenir un exercici físic regular adequat a l'edat.

Recomanacions

- En pacients sense antecedents de malaltia vascular es recomana un control analític regular del perfil lipídic i en cas de dislipèmia i risc vascular elevat, es recomana començar mesures dietètiques, canvis en l'estil de vida (nivell d'evidència IV, grau de recomanació C) i tractament hipolipemiant amb una estatina (nivell d'evidència I, grau de recomanació A).

Prevenió secundària

A l'estudi SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) es va demostrar l'eficàcia de l'atorvastatina 80 mg/dia en la reducció del risc de recurrència d'ictus i d'altres síndromes vasculars en persones que havien patit un ictus (6). En aquest estudi els ictus cardioembòlics quedaven exclosos. La reducció del risc absolut d'ictus amb el tractament hipolipemiant amb estatines és relativament petita (NNT 112-143 per any de tractament). No hi ha evidència que altres fàrmacs hipolipemiant orals com l'ezetimiba o els fibrats redueixin el risc d'ictus.

Recomanacions

- Es recomana iniciar tractament amb una estatina a totes les persones que han patit un ictus isquèmic no cardioembòlic (nivell d'evidència I, grau de recomanació A).
- En pacients amb antecedents d'ictus isquèmic es recomana mantenir uns nivells de c-LDL $< 100\text{mg/dl}$ (nivell d'evidència II, grau de recomanació B).
- L'ezetimiba pot utilitzar-se en combinació quan l'objectiu terapèutic no s'assoleix amb la dosi màxima tolerada d'estatines o en monoteràpia en pacients amb intolerància o contraindicació a aquestes (nivell d'evidència IV, grau de recomanació C).

Inhibidors de la PCSK9

Els nous fàrmacs inhibidors de la proproteïna convertasa subtilisina/kexina tipus 9 (PCSK9), evolocumab i alirocumab, han demostrat reduir significativament els nivells de c-LDL en combinació amb estatines (7, 8). A més, han demostrat reduir el risc de síndromes vasculars durant el seguiment, incloent l'ictus isquèmic.

Només un 15-65% dels pacients amb alt risc vascular assoleixen el control adequat de c-LDL, tot i estar en tractament farmacològic hipolipemiant (9). La no consecució dels objectius es pot atribuir a un tractament hipolipemiant no òptim, a la intolerància a dosis més elevades d'estatines, a la falta d'adherència al tractament, o a la falta de tractaments més eficaços.

Actualment a Catalunya La Comissió de Farmacoterapèutica de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria recomana l'ús dels inhibidors de la PCSK9 en pacients adults



amb hipercolesterolèmia primària (familiar heterozigòtica o no familiar) o dislipèmia mixta, en els que s'ha dut a terme una actuació intensiva i global sobre els factors de risc modificables, s'ha observat una correcta adherència al tractament hipolipemiant i han estat en tractament amb una teràpia hipolipemiant òptima durant un temps suficient (mínim de 8 setmanes), i que presenten concentracions de c-LDL per sobre dels límits recomanats.

Recomanacions

- Es recomana l'ús d'inhibidors de la PCSK9 en persones

que han patit un ictus isquèmic i malgrat un tractament hipolipemiant òptim, segueixen presentant nivells de c-LDL >100mg/dl (nivell d'evidència I, grau de recomanació A).

- En persones que no toleren les estatines i/o aquestes estan contraindicades i han presentat un ictus isquèmic, els inhibidors de la PCSK9 poden ser una alternativa per aconseguir els objectius de c-LDL fixats (nivell d'evidència IV, grau de recomanació C).

Bibliografia

1. Gil-Nuñez AC, Villanueva JA. Advantages of lipid-lowering therapy in cerebral ischemia. Role of HMG-CoA reductase inhibitors. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 85-95.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278.
3. Mostaza JM, Lahoz C, García-Iglesias F, et al. Uso de las estatinas en prevención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011; 35: 46-56.
4. Royo-Bordonada MA, Armario P, Lobos Bejarano JM, et al en nombre del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Salud Pública*. 2016;90:1-24.
5. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:40-7.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549-559.
7. Robinson JG1, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372:1489-1499.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722.
9. De la Sierra A. Prevalence, treatment and control of the hypercholesterolemia in high cardiovascular risk patients: evidences from a systematic literature review in Spain. *Adv.Ther*. 2015; 32: 944-61.

4.4. Maneig de la pressió arterial en la prevenció secundària de l'ictus isquèmic

La hipertensió arterial (HTA) és el principal factor de risc d'ictus modificable. Tant la hipertensió diastòlica com la hipertensió sistòlica aïllades són considerades predictors de l'ictus i de les seves recurrències. En aquest sentit, gairebé el 50% dels ictus poden ésser atribuïts a la HTA (1,2). Les probabilitats de patir un ictus són 2,56 vegades més elevades entre les persones que es reconeixen hipertenses (3). Més concretament, ha estat estimat que la hipertensió sistòlica intervé aproximadament en el 64% dels ictus (4). La importància de la relació entre la HTA en la prevenció secundària d'ictus rau en què l'evidència de què el maneig de la HTA condiona una disminució del risc d'ictus és forta, continua, gradual, consistent, independent, predictiva i patològicament significativa. Aquest efecte és independent respecte la presència de comorbiditat coronària. També ha estat assenyalat que la reducció de la HTA representa un factor fonamental en la reducció de les taxes de mortalitat d'ictus (5).

L'anàlisi dels resultats procedents de 147 assaigs clínics controlats i randomitzats va concloure que el tractament antihipertensiu que condioni una reducció de 10 mmHg de la pressió arterial sistòlica (PAS) i 5 mmHg de la pressió arterial diastòlica (PAD) estava associat a una reducció del risc d'ictus del 41% (6). El primer assaig clínic important que va demostrar l'efectivitat del tractament antihipertensiu per la prevenció secundària d'ictus fou Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS) (7). L'estudi PATS fou un estudi xinès randomitzat, doble cec i amb grup placebo que tenia per finalitat la determinació sobre si el tractament antihipertensiu podia reduir el risc d'ictus fatal i no fatal. Es van incloure a 5.665 pacients que tenien antecedents d'ictus (isquèmic o hemorràgic) o d'atac isquèmic transitori (AIT) que van ésser randomitzats a rebre 2,5 mg d'indapamida diaris versus placebo. La conclusió d'aquest estudi fou que una reducció de la pressió arterial (PA) de 5/2 mmHg amb la dosi d'indapamida indicada reduïa la incidència d'ictus fatal i no fatal en un 29% (8). L'assaig Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) va incloure a 6.105 pacients amb antecedents d'AIT o ictus (isquèmic o hemorràgic) que van ésser dividits en tres grups: dos de tractament actiu i un que va rebre placebo (9). Els grups de tractament actiu estaven caracteritzats per

rebre perindopril (4 mg diaris) sol o associat a indapamida (2,5 mg diaris). L'addició del tractament diürètic era a discreció del metge tractant. Després d'un seguiment de quatre anys es va concloure que el tractament actiu havia permès la reducció de la PA 9/4 mmHg. Aquest efecte fou superior en el grup de tractament actiu combinat (12/5 mmHg) que en el tractament actiu únic (5/3 mmHg). El tractament combinat va disminuir el risc de recurrència un 43% (IC 30-54). El tractament amb perindopril sol no va produir una reducció apreciable del risc d'ictus. L'estudi Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention (MOSES) va comparar l'eficàcia de dos tractaments antihipertensius en la prevenció secundària d'ictus. Aquest assaig clínic va incloure a 1.405 pacients que es van randomitzar en dos grups determinats pels tractaments a comparar: 600 mg diaris d'eprosartan (antagonista del receptor de l'angiotensina II tipus 1) i 10 mg diaris de nitrendipina (bloquejant dels canals de calci) (10). La reducció de la PA fou similar en ambdós tractaments. No obstant, el grup d'eprosartan va obtenir una reducció del 25% del risc d'ictus en l'equiparació amb el grup de nitrendipina (ràtio de densitat d'incidència 0.75, IC 95% 0.58-0.97). L'objectiu combinat primari (mort, esdeveniment cardiovascular, esdeveniment cerebrovascular) va resultar significativament inferior en el grup d'eprosartan (ràtio de densitat d'incidència 0.79, IC 95% 0.66-0.96). L'estudi Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) fou un assaig multicèntric que va incloure a 20,332 pacients que havien patit un ictus isquèmic i que van ésser randomitzats per iniciar de forma primerenca telmisartan (80 mg diaris) o placebo. L'estudi va concloure que el manteniment de telmisartan durant 2,5 anys no va disminuir la taxa de recurrències d'ictus, esdeveniments cardiovasculars majors, o diabetis (11). No obstant, les dades d'aquest estudi han permès desenvolupar un seguit d'observacions. Ha estat ressaltat que el seguiment va ésser curt i que la reducció de la PA va ésser petita (3,8/2,0 mmHg) en comparació amb el grup placebo. D'altra banda, l'impacte del tractament va poder resultar afectat per la seva elevada taxa de discontinuació degut a efectes secundaris (síntomes d'hipotensió, síncope, diarrea, nàusees) (12). L'anàlisi post hoc de l'estudi PRoFESS va revelar una relació en forma de J entre la PA sistòlica (PAS) i el risc de recurrència d'ictus. De manera que els pacients amb una PAS elevada (140-149 mmHg) i molt elevada (≥ 150 mmHg) presentaven

un increment del risc de recurrència d'ictus en comparació amb l'interval de PAS de 130-139 mmHg. Però una PAS molt per sota d'aquesta normalitat (< 120 mmHg) també estava associada a l'augment del risc de recurrència d'ictus. Per tant, el tractament de la PA després de l'ictus ha d'ésser monitoritzat per prevenir efectes adversos relacionats amb el seu maneig agressiu. Aquesta associació en forma de J entre la PAS i el risc de recurrència vascular va romandre de manera remarcable durant els primers 6 mesos després de l'esdeveniment índex (13). En contraposició, els investigadors de l'estudi PROGRESS van publicar un anàlisi post hoc que va concloure que no hi havia evidència de la relació en forma de J entre la PA i el risc d'ictus entre els pacients amb malaltia cerebrovascular (14). Una publicació que va incloure l'avaluació de 68 assaigs clínics randomitzats relacionats amb la disminució de la PA va fer palès que quan la PAS es manté per sota de 150 mmHg hi ha una reducció significativa del risc d'ictus. Aquesta reducció és superior quan els valors de la PAS són inferiors a 130 mmHg (15). Ha estat relacionat que com més marcada sigui la reducció de la PAS menor és el risc d'una recurrència en forma d'ictus. Tant en prevenció secundària (16) com en primària (17). L'estenosi hemodinàmicament significativa o l'oclusió de les artèries caròtides poden implicar un deteriorament de la perfusió cerebral. A partir de les dades dels assaigs United Kingdom Transient Ischemic Attack (UK-TIA) Aspirin Trial, European Carotid Surgery Trial (ECST) i North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) ha estat conclòs que el risc d'ictus augmenta amb la PA en els pacients amb malaltia simptomàtica de l'artèria caròtida i entre els que tenen una oclusió unilateral d'una artèria caròtida. Aquesta relació esdevé invertida en el grup de pacients que tenen una estenosi $\geq 70\%$ d'ambdues artèries caròtides, orientant que un maneig agressiu de la PA en aquest grup de pacients pot no ésser recomanable (18).

Hi ha una manca de dades en relació a l'objectiu de PA òptim per la prevenció secundària d'ictus. Recentment, ha estat publicat un meta-anàlisi que ha focalitzat el seu interès en avaluar la intensitat de la reducció de la TAS i de la TAD en la prevenció secundària d'ictus (19). Aquesta revisió sistemàtica ha posat de manifest que la reducció de la PAS i de la PAD segueixen un curs lineal pel què respecta a la reducció del risc en recurrències cerebrovasculars i cardiovasculars. Així, el tractament intensiu de la PA, amb un objectiu de PAS inferior

a 140 mmHg, resulta beneficiós per evitar les complicacions cardiovasculars d'aquells individus d'alt risc. Hi ha un consens en diferents guies de maneig clínic d'establir una PA inferior a 140/90 mmHg en aquells pacients que han patit un ictus o un AIT (4, 7, 20, 21). Els resultats de l'estudi Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) han permès recomanar un tractament més intensiu de la PA en el grup de pacients afectes d'un ictus llacunar, concretament uns valors de TAS < 130 mmHg (22). Pot resultar raonable establir un objectiu de PAS < 130 mmHg atenent a la presència de comorbiditats tals com diabetis mellitus, nefropatia crònica, insuficiència cardíaca, cardiopatia isquèmica (19, 21). En els pacients majors de 60 anys no resulta adient cercar una PAS objectiu de 150 mmHg, és més adequat un maneig més intensiu (19). No obstant, l'assaig Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) va il·lustrar que disminucions de la PAS per sota de 120 mmHg en pacients no diabètics amb un elevat risc d'esdeveniments cardiovasculars es van relacionar amb taxes significativament més elevades d'hipotensió, síncope, alteracions electrolítiques i insuficiència renal (23).

Pel que fa als agents farmacològics antihipertensius, els tractaments que han mostrat un benefici a partir d'assaigs clínics i de revisions sistemàtiques són tiazida, inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina, o antagonistes del receptor de l'angiotensina, o la combinació de tiazida i inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina (21). No obstant, els resultats procedents de meta-anàlisis indiquen que el benefici del maneig de la TA és independent de l'agent farmacològic emprat (5). Un recent meta-anàlisi que va incloure a 42.736 pacients va detectar una tendència no significativa a un menor risc de recurrència en forma d'ictus a l'administració de diürètic tiazídic en monoteràpia o en tractament combinat. Si bé, ha estat suggerit que el grau de reducció de la PA pot resultar més important que el tipus d'agent farmacològic antihipertensiu (19). Diversos canvis en els estils de vida (tals com disminució del consum de sal; reducció de pes; activitat física aeròbica regular; disminució del consum d'alcohol; i dieta rica en fruites i verdures) resulten d'utilitat en la reducció de la PA (24).

No sembla que hi hagi un consens respecte a l'interval temporal adient per iniciar el tractament antihipertensiu després de l'ictus agut, en el cas que aquest estigui indicat (25, 26).



Recomanacions

1. Els individus tractats prèviament contra la HTA i que pateixen un ictus o un AIT han de tornar a rebre el tractament antihipertensiu durant els primers dies des de l'esdeveniment per reduir el risc de recurrències en forma d'ictus o d'altres esdeveniments vasculars (Classe I; Nivell d'evidència A).
2. Els individus sense pauta de tractament contra la HTA i que pateixen un ictus o un AIT han de rebre tractament antihipertensiu durant els primers dies des de l'esdeveniment en el cas que es constati un PA establerta igual o superior a 140/90 mmHg (Classe I; Nivell d'evidència B).
3. Pot resultar recomanable establir un objectiu de PAS inferior a 130 mmHg en els individus que pateixen un ictus isquèmic llacunar (Classe IIb; Nivell d'evidència B).
4. És raonable establir un objectiu de PA inferior a 130/80 mmHg en els individus que pateixen un ictus o un AIT i presenten determinades comorbiditats, com diabetis mellitus, nefropatia crònica, insuficiència cardíaca, cardiopatia isquèmica (Classe IIb; Nivell d'evidència B).
5. L'ús de tiazida, inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina, o antagonista del receptor de l'angiotensina, o la combinació de tiazida i inhibidor de l'enzim convertidor d'angiotensina és beneficiós (Classe I; Nivell d'evidència A).
6. La selecció del tractament antihipertensiu específic ha d'ésser individualitzada segons les comorbiditats de l'individu i el tipus d'agent farmacològic (Classe I; Nivell d'evidència B).
7. Diversos canvis en els estils de vida (tals com disminució del consum de sal; reducció de pes; activitat física aeròbica regular; disminució del consum d'alcohol; i dieta rica en fruites i verdures) resulten d'utilitat en la reducció de la PA. La incorporació d'aquests canvis resulta raonable com a component de l'estratègia terapèutica de la HTA (Classe IIa; Nivell d'evidència C).

Bibliografia

1. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno M del C. Update on the management of hypertension for secondary stroke prevention. *Eur Neurol.* 2012;68(1):1-7.
2. Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, et al. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke.* 2004;35(4):776-785.
3. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016;388(10046):761-775.
4. Wein T, Lindsay MP, Côté R, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke.* 2017 Jan [Epub ahead of print].
5. Lackland DT, Voeks JH, Boan AD. Hypertension and stroke: an appraisal of the evidence and implications for clinical management. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(5):609-616.
6. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665.
7. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(7):2160-2236.



8. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995;108(9):710-717.
9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-1041.
10. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36(6):1218-1226.
11. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008;359:1225-1227.
12. Boan AD, Lackland DT, Ovbiagele B. Lowering of blood pressure for recurrent stroke prevention. *Stroke*. 2014;45:2506-2513.
13. Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, et al. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA*. 2011;306:2137-2144.
14. Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24(6):1201-1208.
15. Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal. *Circ Res*. 2015;116(6):1058-1073.
16. Liu L, Wang Z, Gong L, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res*. 2009;32:1032-1040.
17. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362(9395):1527-1535.
18. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke*. 2003;34(11):2583-2590.
19. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, et al. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension*. 2017;69(1):171-179.
20. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-2219.
21. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American



- College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Nov [Epub ahead of print].
22. Benavente OR, Coffey Cs, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382(9891):507-515.
 23. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-2116.
 24. Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, et al. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (I). Actuación sobre los factores de riesgo y estilo de vida. *Neurologia*. 2012;27(9):560-574.
 25. Phan T. Blood pressure-lowering therapy post stroke should be commenced before discharge from hospital: Contra. *Int J Stroke*. 2017;12(2):119-120.
 26. Kleinig T. Antihypertensive treatment should be commenced in hospital after stroke: Pro. *Int J Stroke*. 2017;12(2):121-122.

4.5. Revascularització carotídia

El tractament dels factors de risc vascular constitueix la base del tractament de prevenció primària i secundària per pacients amb arteriosclerosi carotídia (AC). El control del tabaquisme, la hipertensió i la hiperlipidèmia i l'ús d'un agent antiplaquetari estan indicats per reduir el risc d'accident cerebrovascular entre les persones amb malaltia arterioscleròtica de l'artèria caròtida.

TRACTAMENT DE L'ARTERIOSCLEROSI CAROTÍDIA SIMPTOMÀTICA

Tractament mèdic

Es recomana el tractament antiagregant amb àcid acetilsalicílic (AAS) 50-325mg en prevenció secundària de l'arteriosclerosi carotídia simptomàtica (Recomanació classe I; nivell d'evidència A). Com alternativa a l'AAS es pot utilitzar clopidogrel 75mg o la combinació AAS 25mg i dipiridamol retard 200mg/12h (no disponible la presentació retard en el nostre medi) (Recomanació classe I; nivell d'evidència B). Es considera també raonable la utilització de la combinació d'AAS i clopidogrel 75mg però no es recomana més enllà de 3 mesos per l'augment del risc hemorràgic (Recomanació Classe IIb; nivell d'evidència B) (1-5). En canvi, la teràpia dual amb AAS i ticagrelor o prasugel no ha demostrat superioritat a l'AAS amb clopidogrel als estudis realitzats fins ara i per tant no es recomana (4). Tampoc no es recomana l'ús d'anticoagulants orals o heparina llevat que el pacient tingui la indicació per coexistir cardiopatia emboligena com pot ser la fibril·lació auricular (FA) o las pròtesis valvulars (Recomanació classe I; nivell d'evidència A) (1). Es considera recomanable el tractament mèdic amb estatines amb uns nivells de LDL <70mg/dL (Recomanació classe IIa; nivell d'evidència B) (1). No obstant això, no està clar que la reducció intensa (<70mg/dL) d'LDL sigui superior a la reducció moderada (<100mg/dL) pel que fa a la reducció d'esdeveniments CV en pacients amb ictus, i és motiu d'un assaig clínic que s'està duent a terme a l'actualitat (Treat Stroke to Target (TST) trial (ClinicalTrials.gov, unique identifier: NCT01252875). La reducció dels triglicèrids (TG) i l'augment de l'HDL podrien també associar una reducció addicional del risc, segons es dedueix dels estudis epidemiològics, però aquesta hipòtesi encara no ha estat provada i també està sent avaluada en l'actualitat (6). Malgrat la millora en els tractaments en les

darreres dècades, sabem gràcies al registre EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) que només aproximadament un terç dels pacients amb malaltia vascular tenen els FRCV controlats (7). A més, als assajos clínics de revascularització dels anys 90 una proporció molt baixa de pacients del grup de tractament mèdic (per exemple només el 15% al NASCET) anava tractada amb estatines i no s'inclouïa com a tractament mèdic l'ús d'antiagregants com el clopidogrel o el maneig intens dels factors de risc modificables. Aquest règim de tractament mèdic intensiu ha demostrat recentment ser superior a l'angioplàstia i l'stenting en pacients amb ictus o AIT secundaris a una estenosi intracranial greu (70-99%), degut sobretot a l'alt risc d'ictus peri-procediment del grup d'angioplàstia (8). En aquest estudi el tractament mèdic incloïa doble antiagregació amb AAS 325mg i Clopidogrel 75mg durant 3 mesos i control intensiu dels factors de risc vascular amb TAS <140mm Hg (<130mm Hg en DM), LDL <70mg/dl en un programa de modificació d'hàbits d'estil de vida amb control de dieta i exercici físic regular. Per tant, donada l'evidència del tractament mèdic intensiu tal com es concep en l'actualitat, alguns autors advoquen per nous assajos clínics que comparin aquest nous règims de tractament amb les teràpies de revascularització carotídia (quirúrgica o intravascular) per tal d'avaluar si el benefici de les intervencions continua sent el mateix que als anys 90 (9).

Endarterectomia carotídia (CEA)

Els estudis North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), l'European Carotid Surgery Trial (ECST) i el Veterans Affairs Cooperative Study Program (VACS) van demostrar als anys 90 que en pacients amb ictus amb AC simptomàtica $\geq 50\%$, la CEA era superior al tractament mèdic pel que feia a la reducció de recurrències (10-12). En una anàlisi conjunta dels tres estudis que va incloure més de 6000 pacients, a 5 anys de seguiment, la CEA augmentava el risc d'ictus ipsilateral en el grup d'EC <30% (n=1746, reducció absoluta del risc o RAR -2,2%, p=0,05), no tenia cap efecte en el grup d'EC 30-49% (n=1429, RAR 3,2%, P=0,6), tenia un benefici lleu en les EC 50-69% (n=1549, RAR 4,6%, P=0,04) i un gran benefici en el grup d'EC $\geq 70\%$ sense near occlusion (n=1095, RAR 16%, P<0,001). En el grup de near occlusion hi havia una tendència al benefici als dos anys (n=262, RAR



5,6%, $P=0,19$) però no es trobava benefici als 5 anys (RAR 1,7%, $P=0,9$) (13). Subanàlisis conjuntes dels estudis NASCET i ECST van mostrar que el benefici depenia del temps en el qual es realitzava la CEA; era clarament superior si el procediment es duia a terme dintre de les primeres dues setmanes després del esdeveniment clínic amb un nombre necessari per tractar (NNT) de 3 per prevenir un ictus en 5 anys en el grup d' $EC \geq 70\%$, NNT de 6 si la cirurgia es feia en 2-4 setmanes, NNT de 9 després de 4 setmanes i NNT de 125 a partir dels 3 mesos. En el grup d'estenosi 50-69% la cirurgia només era beneficiosa si es realitzava en les 2 primeres setmanes des de l'esdeveniment isquèmic amb NNT de 7. La seguretat de la CEA precoç (< 2 setmanes) en aquest subgrup d'ictus lleus s'ha confirmat en diversos estudis, amb una morbimortalitat similar a la de la cirurgia en fase estable (14). Per tant, es recomana que en pacients amb ictus o AIT secundari a EC moderada-severa es realitzi la cirurgia dintre de las primeres 2 setmanes sempre que no hi hagi contraindicacions per a la cirurgia precoç com pacients amb ictus extensos, ictus en evolució o amb transformació hemorràgica (Recomanació classe II a; Nivell d'evidència B) (1,15). L'eficàcia de la cirurgia carotídia realitzada de manera urgent en pacients amb ictus inestables o en aquells pacients amb un extens mismatch en fase aguda o amb una trombotosi aguda després d'una cirurgia carotídia no ha estat establerta (16) (Recomanació classe IIb; Nivell d'evidència B). Pel que fa al risc quirúrgic de la CEA (ictus o mort) en els assajos NASCET, ECST i VA fou del 7,1%, mentre que en estudis posteriors com l'Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE), (17) el risc fou menor, del 5,9%. Encara que molts estudis han trobat pitjors resultats quant a morbimortalitat quirúrgica i reestenosi en dones respecte a homes, aquestes dades són inconsistentes en la literatura (18). També l'edat és un factor controvertit, ja que hi ha estudis que sí que han trobat un augment del risc quirúrgic en majors de 75 anys i altres estudis que no han trobat diferències (19).

Angioplastia transluminal percutània amb stenting (CAS)

La CAS és una tècnica alternativa menys invasiva que la cirurgia per a la revascularització carotídia. En els darrers 20 anys s'han realitzat nombrosos assajos clínics amb l'objectiu d'avaluar els diversos stents o sistemes de neuroprotecció. Els més

rellevants són el Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST), realitzat als Estats Units i al Canadà i que va incloure més de 2500 pacients simptomàtics i asimptomàtics, i tres estudis europeus que varen estudiar només pacients simptomàtics: l'Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA 3), l'SPACE i l'International Carotid Stenting Study (ICSS) (20). La majoria no han trobat un benefici en l'ús de la CAS respecte de la CEA degut principalment a un major augment dels ictus i mort peri-procediment. En una revisió sistemàtica de Cochrane que incloïa 16 assajos clínics amb més de 7500 pacients es va confirmar que en pacients simptomàtics amb risc quirúrgic estàndard la CAS s'associa amb un risc augmentat d'ictus o mort als 30 dies de tractament respecte a CEA [OR:1,72 (IC 95%: 1,29-2,31)] encara que el risc posterior d'ictus ipsolateral durant el seguiment no és diferent entre les dues opcions terapèutiques [OR: 0,93, (IC 95% :0,60-1,45)]. Hi ha una interacció clara entre l'edat i l'efecte del tractament, en subjectes menors de 70 anys el risc de mort o ictus periprocediment és similar a la CEA [OR:1,16 (IC 95%: 0,80-1,67)]. En canvi, en població major de 70 anys el risc és superior en la CAS [OR: 2,20, IC (95%: 1,47-3,29)] (21). En pacients d'alt risc quirúrgic tant simptomàtics com asimptomàtics l'assaig clínic Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy trial (SAPPHIRE) va demostrar que la CAS no era inferior a la CEA ni als 30 dies (22) ni als 3 anys postprocediment (23). Malgrat això, la taxa d'esdeveniments primaris a l'any (mort, ictus o infart de miocardi) va ser molt alta en els dos grups de tractament (20,1% en la CEA i 12,2% en la CAS) i per això es va plantejar la qüestió sobre quin és el benefici de la revascularització carotídia en pacients asimptomàtics de tant alt risc. En aquest estudi es va considerar com d'alt risc quirúrgic l'edat superior a 80 anys, la presència de malaltia cardíaca, pulmonar o renal severa, oclusió carotídia contralateral, paràlisi del nervi laringi recurrent contralateral, presència de traqueotomia, reestenosi després d'una endarterectomia, cirurgia radical cervical prèvia o radioteràpia cervical (22). Amb tot això, es planteja com a raonable que la CAS pugui ésser una alternativa a la CEA per a pacients simptomàtics amb estenosi >70% sempre i quan el risc periprocediment sigui baix (<6%), sobretot en pacients joves menors de 70 anys i pacients amb risc quirúrgic augmentat (Recomanació Classe II a; Nivell d'evidència B) (1).



En quant a la reestenosi després de la revascularització, les dades més recents que s'han obtingut de l'estudi CREST han observat una taxa molt similar als 2 anys en els dos grups (6% CAS i 6,3% amb CEA) (24). La reestenosi s'associa amb l'antecedent de HTA, sexe femení i diabetis mellitus i no s'associa clarament amb un augment del risc d'ictus, per tant, no existeix una recomanació pel seguiment ecogràfic i eventual revascularització en pacients que es mantinguin asimptomàtics (1).

Les dades extretes de la metanàlisi HERMES que inclou els recents assaigs clínics randomitzats per a tractament endovascular emergent de l'ictus isquèmic agut han demostrat que els pacients que tenen oclusions en tàndem es beneficien del tractament endovascular (25). A més les dades també suggereixen que el risc d'hemorràgia simptomàtica en pacients amb lesions en tàndem en què s'inicia teràpia antiagregant doble en combinació amb tPA intravenós després d'una CAS no és més gran que la trombectomia intracranial sola (26). Per tant, la realització d'una CAS en pacients amb lesions en tàndem que se sotmeten a trombectomia és raonable encara que serien necessaris nous estudis randomitzats per demostrar la seva eficàcia i seguretat en aquests pacients. (Recomanació Classe IIb; Nivell d'evidència C).

Tractament de l'arteriosclerosi carotídia asimptomàtica

Encara que l'AC és un factor de risc d'ictus, els estudis poblacionals han mostrat que el cribratge poblacional global d'AC no s'associa amb una reducció del risc (27). El tractament antiagregant amb àcid acetilsalicílic (AAS) 50-325mg i amb estatines amb uns nivells de LDL <70mg/dL es recomana en prevenció primària encara que no hi hagi evidència de l'efecte protector (28). Amb la millora dels tractaments mèdics actuals, el risc anual d'ictus en pacients amb AC asimptomàtica es considera <1% (29-31). Però l'assaig ACST-1 va demostrar en pacients menors de 75 anys que el risc d'accident cerebrovascular a 10 anys es podria reduir a la meitat en els pacients que se sotmetien a cirurgia carotídia si la comparem amb un tractament mèdic que incloïa estatines. En aquests moments estan en marxa dos assajos que inclouen pacients amb malaltia carotídia asimptomàtica (ECST-2, reclutament planificat 2000, i CREST-2, reclutament planificat 2840) i

que comparen l'stent o cirurgia carotídia amb tractament mèdic (9). Per tant, es recomana que a la selecció de pacients asimptomàtics per a revascularització es tingui en compte l'expectativa de vida i les comorbiditats i s'han de discutir clarament amb el pacient el riscs i beneficis del procediment (Classe I, nivell d'evidència C) (27). És podria per tant plantejar la revascularització carotídia en pacients asimptomàtics seleccionats que tinguin una estenosi $\geq 70\%$ sempre i quan el risc del procediment fos baix (Classe IIa, evidència A) (28).

Recomanacions

- És recomana l'endarterectomia carotídia en pacients amb estenosi carotídia ipsilateral major del 70% simptomàtica en els sis mesos anteriors assumint una taxa de morbidimortalitat quirúrgica inferior al 6%. (nivell d'evidència I, grau de recomanació A).
- És recomana realitzar la endarterectomia carotídia en les dues setmanes posteriors a l'episodi isquèmic en funció de la mida i les característiques de la lesió isquèmica (nivell d'evidència III, grau de recomanació C). En pacients amb estenosi del 50% - 69% la indicació es pot individualitzar en funció de l'edat sexe i les característiques de la placa.
- L'Angioplàstia transluminal percutània amb stenting és una alternativa vàlida a la CEA sempre i quan el risc peri-procediment siguin baixos (<6%), és recomana sobretot en pacients joves i pacients amb risc quirúrgic augmentat (Recomanació Classe II a; Nivell d'evidència B).
- És vàlid fer una Angioplàstia transluminal percutània amb stenting en pacients que se sotmeten a trombectomia con lesions en tàndem encara que són necessaris estudis randomitzats per demostrar la seva eficàcia i seguretat. (Recomanació Classe IIb; Nivell d'evidència C).
- Es pot plantejar en casos seleccionats la revascularització carotídia en pacients asimptomàtics amb una estenosi $\geq 70\%$ sempre i quan el risc del procediment fos baix. (Classe IIa, evidència A).



Bibliografia

1. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. vol. 45. 2014.
2. Wang YY, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang CC, Li H, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369:11-9.
3. Huang Y, Li M, Li JY, Li M, Xia YP, Mao L, et al. The Efficacy and Adverse Reaction of Bleeding of Clopidogrel plus Aspirin as Compared to Aspirin Alone after Stroke or TIA: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2013;8:e65754.
4. Gouya G, Arrich J, Wolzt M, Huber K, Verheugt FW a, Gurbel P a., et al. Antiplatelet treatment for prevention of cerebrovascular events in patients with vascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:492-503.
5. Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: The clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial. *Circulation*. 2005;111:2233-40.
6. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet neurology*. 2009;8:453-63.
7. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2015:59-61.
8. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): The final results of a randomised trial. *The Lancet*. 2014;383:333-41.
9. Chaturvedi S, Bhattacharya P. Large artery atherosclerosis: carotid stenosis, vertebral artery disease, and intracranial atherosclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2014;20:323-34.
10. Barnett HJM. BENEFIT OF CAROTID ENDARTERECTOMY IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC MODERATE OR SEVERE STENOSIS. *New England Journal of Medicine*. 1998;339:1415-25.
11. Warlow C, Farrell B, Fraser A, Sandercock P, Slattery J. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*. 1998;351:1379-87.
12. Mayberg M, Wilson S, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA*. 1991;266:3289-94.
13. Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, Fox A, Taylor D, Mayberg M, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Lancet*. 2003;361:107-16.



14. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke*. 2009;40.
15. Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico. *Neurologia*. 2014;29:168-83.
16. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJB, 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; a journal of cerebral circulation*. 2013;44:870-947.
17. Eckstein H-H, Ringleb P, Allenberg J-R, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *The Lancet Neurology*. 2008;7:893-902.
18. Luebke T, Brunkwall J. Meta- analysis and meta-regression analysis of the associations between sex and the operative outcomes of carotid endarterectomy. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15:32.
19. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task F. *Circulation*. 2011;124:e54-130.
20. Bonati LH, Dobson J, Algra A, Branchereau A, Chatellier G, Fraedrich G, et al. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2010;376:1062-73.
21. Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, Featherstone R, Brown MM. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;9:CD000515.
22. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *The New England Journal of Medicine*. 2004;351:1493-501.
23. Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Ph D, Massaro JM, et al. Long-Term Results of Carotid Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients 2008:1572-9.
24. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2012;11:755-63.
25. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*. 2016;387:1723-31.
26. Steglich-Arnholm H, Holtmannspötter M, Glud C, Krieger DW. Carotid artery stenting versus no stenting assisting thrombectomy for acute ischaemic stroke: Protocol for a systematic review of randomised clinical trials with meta-



- analyses and trial sequential analyses. *Systematic Reviews*. 2016;5:1-10.
27. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2011;42:517-84.
28. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Hear. *Vascular medicine (London, England)*. 2011;16:35-77.
29. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: Results of a systematic review and analysis. *Stroke*. 2009;40:573-84.
30. Marquardt L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: A prospective, population-based study. *Stroke*. 2010;41:11-8.
31. Woo K, Garg J, Hye RJ, Dilley RB. Contemporary results of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 2010;41:975-9.



5. Complicacions

5.1. Complicacions metabòliques

Hipòxia

La hipòxia és un factor perjudicial que hem d'evitar en pacients amb ictus. Per això és fonamental una valoració de la saturació d'oxigen en la fase aguda de l'ictus. La hipoxèmia inicial és freqüent i pràcticament constant en pacients amb patologia cardiopulmonar afegida (1), així com en pacients amb disminució del nivell de consciència i ictus vertebrobasilar extens. En pacients amb hipòxia haurem de descartar obstrucció parcial de la via aèria, hipoventilació, aspiració, atelèctasis i pneumònia.

La posició del pacient pot alterar la saturació d'oxigen en casos d'hipòxia o patologia pulmonar associada, recomanant-se una incorporació de 15-30 graus al llit. No obstant això, en pacients sense hipòxia ni patologia pulmonar poden romandre en decúbit per millorar la perfusió cerebral.

L'administració rutinària d'oxigen no ha mostrat beneficis en pacients no hipòxics (2). Es recomana administrar oxigen a pacients amb hipoxèmia per mantenir la saturació d'oxigen >94%, i sempre que es pugui amb mètodes poc agressius com les ulleres nasals o mascareta. (Classe I, Nivell d'evidència C). Es valorarà la intubació orotraqueal en casos de via aèria en risc (principalment en ictus extensos o vertebrobasilars amb alteració del nivell de consciència). (Classe I, Nivell d'evidència C). A més de protegir la via aèria evitant aspiracions, l'oxigenoteràpia millorarà l'edema cerebral en els ictus extensos.

Hiper / hipoglucèmia

La hiperglucèmia en la fase aguda de l'ictus s'observa fins en un 40% dels casos, principalment en pacients diabètics, i està relacionada amb una major morbi-mortalitat (3), així com també en els pacients que reben fibrinolítics (4). Es desconeix si es tracta d'una relació causa-efecte fins a disposar de resultats d'estudis actualment en marxa (5). Malgrat no haver-se demostrat actualment que mantenir els nivells de glucèmia en un determinat rang millori el pronòstic, s'aconsella el

control de la glucèmia mitjançant una pauta d'insulina ràpida cada 6 hores per mantenir-la entre 140 i 180 mg/dl (Classe IIa; Nivell d'evidència C). (Estudis classe IIa, recomanació nivell C)

La hipoglucèmia en la fase aguda de l'ictus és infreqüent i la majoria de vegades es troba relacionada amb fàrmacs antidiabètics. La hipoglucèmia és causa de disfunció neurològica, podent simular un ictus. L'aparició de símptomes segons els nivells de glucèmia varien considerablement entre pacients. Per a aquells que no són diabètics, símptomes com la sudoració solen aparèixer amb nivells per sota de 57 mg/dl mentre que les manifestacions neurològiques solen aparèixer per sota de 47 mg/dl. No obstant això, en pacients diabètics mal controlats aquests símptomes poden aparèixer amb nivells més elevats. Per això és important la determinació inicial de la glucèmia i la seva correcció quan sigui inferior a 60 mg/dl mitjançant sèrum glucosat endovenós al 50%. (Classe I; Nivell d'evidència C).

Hipertèrmia

La hipertèrmia és freqüent en la fase aguda de l'ictus. S'associa a mala evolució neurològica i duplica la mortalitat quan es presenta en les primeres 24 hores de l'ictus (6) a causa d'un increment dels requeriments metabòlics, alliberació de neurotransmissors i producció de radicals lliures. S'hauran de descartar infeccions, principalment respiratòries i urinàries així com flebitis, encara que també ens pot fer sospitar causes d'ictus com endocarditis.

El tractament antitèrmic en la fase aguda de l'ictus en pacients sense febre no ha demostrat un clar benefici (7). Es recomana tractar la hipertèrmia per sobre de >38 graus amb antipirètics (per exemple paracetamol 500 mg/8 h) (Classe I; Nivell d'evidència C).

Hiper / Hipotensió arterial

La hipertensió arterial és molt habitual en la fase aguda de l'ictus, principalment en pacients prèviament hipertensos. L'elevació moderada de la pressió arterial millora la perfusió a la zona isquèmica, però l'elevació extrema pot derivar en encefalopatia, problemes cardíacs i renals. Actualment encara es desconeixen les xifres de pressió arterial més beneficioses i



probablement depengui del tipus d'ictus i de la comorbiditat del pacient. Nombrosos estudis mostren resultats contradictoris o poc conclouents i actualment no està establert el benefici de tractar la hipertensió en la fase aguda de l'ictus (Classe II b, Nivell evidència C).

El maneig de la pressió arterial variarà si es realitza tractament revascularitzador. En candidats a trombòlisi o a teràpia endovascular es recomana mantenir xifres per sota de 185/110 mmHg abans d'iniciar el tractament i durant les primeres 24 hores posteriors (Classe I; Nivell d'evidència B). En pacients que no reben tractament revascularitzador seria aconsellable disminuir les xifres de pressió arterial un 15%, fins i tot ja en les primeres 24 hores de l'ictus (8). Malgrat desconèixer els nivells ideals en fase aguda, existeix el consens de no disminuir la pressió arterial fins que no superi valors de 220/120 mmHg (Classe I; Nivell d'evidència B), exceptuant situacions que requereixin xifres inferiors (isquèmia miocàrdica,

dissecció aòrtica, insuficiència cardíaca).

En general, es recomana retirar medicació hipotensora habitual per diversos motius (possibilitat de disfàgia, evitar hipotensió, efecte menys previsible en fase aguda). Però cal tenir en compte que la retirada brusca d'hipotensors (principalment betabloquejants) podria desencadenar efectes indesitjables, encara que de forma infreqüent ("withdrawal syndrome"), i fins i tot incrementar el risc d'infart de miocardi amb betabloquejants selectius (9)

La hipotensió arterial és infreqüent en context d'ictus agut i s'haurà de descartar patologia cardíaca (arítmies i principalment isquèmia), dissecció aòrtica i xoc (hemodinàmic, cardiogènic, sèptic, anafilàctic). La hipotensió arterial s'associa a mala evolució neurològica (10), sent imprescindible un diagnòstic etiològic inicial i la correcció de les xifres de pressió mitjançant seroteràpia i fins i tot agents vasopressors.

Bibliografia

1. Sulter G, Elting JW, Stewart R, den Arend A, De Keyser J. Continuous pulse oximetry in acute hemiparetic stroke. *J Neurol Sci.* 2000;179 (S 1–2):65–69.
2. Ronning OM, Guldvog B. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke.* 1999;30:2033–2037.
3. Fuentes B, Ortega-Casarrubios MA, Sanjosé B, Castillo J, Leira R, Serena J, Vivancos J, Dávalos A, Gil-Nuñez A, Egido J, Díez-Tejedor E; Stroke Project of the Cerebrovascular Diseases Study Group Spanish Society of Neurology. Persistent hyperglycemia >155 mg/dL in acute ischemic stroke patients: how well are we correcting it?: implications for outcome. *Stroke.* 2010 Oct;41(10):2362–5.
4. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Lin Y, Tilley BC, Lyden PD, Broderick JP, Kwiatkowski TG, Fineberg SE; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology.* 2002;59:669–674.
5. Bruno A, Durkalski VL, Hall CE, Juneja R, Barsan WG, Janis S, Meurer WJ, Fansler A, Johnston KC; SHINE investigators. The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial protocol: a randomized, blinded, efficacy trial of standard vs. intensive hyperglycemia management in acute stroke. *Int J Stroke.* 2014 Feb;9(2):246–51.
6. Prasad K, Krishnan PR. Fever is associated with doubling of odds of short-term mortality in ischemic stroke: an updated meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2010;122:404–408.
7. den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, Algra A, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ, Dippel DW; PAIS



- Investigators. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet Neurol.* 2009;8:434–440.
8. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, Jagger C. Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol.* 2009;8:48–56.
 9. Teichert M, de Smet PA, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH. Discontinuation of beta-blockers and the risk of myocardial infarction in the elderly. *Drug Saf.* 2007;30(6):541–9.
 10. Castillo J, Leira R, García MM, Serena J, Blanco M, Dávalos A. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke.* 2004;35:520–526.



5.2. Altres complicacions

Els pacients que pateixen un ictus freqüentment presenten altres comorbiditats com hipertensió, diabetis i malaltia cardiovascular, el que augmenta el risc de complicacions mèdiques fins a un 60-95% (1). Algunes d'aquestes són conseqüència directa de la lesió cerebral, però altres són degudes a la immobilitat o al tractament agut de l'ictus. Totes aquestes complicacions afecten la recuperació neurològica, allargant l'estada hospitalària i el cost del tractament. La majoria succeeixen durant les primeres setmanes després de l'ictus i moltes són previsible, pel que és important el diagnòstic i tractament precoç (2).

Complicacions cardíques

Es tracta de la segona causa de mort post-ictus, després de les complicacions neurològiques, i pot ser deguda a infarts aguts de miocardi, insuficiència cardíaca, arítmies ventriculars (com la taquicàrdia ventricular o la fibril·lació ventricular) i parada cardíaca. La disfunció cardíaca també es pot manifestar de manera reversible en forma de miocardiopatia de Takotsubo, miocardiopatia induïda per estrès amb funció cardíaca anormal i canvis electrocardiogràfics (3). Es recomana la realització d'un electrocardiograma i nivells basals de troponina cardíaca per identificar isquèmia miocàrdica i/o arítmies concomitants (4).

Complicacions respiratòries

La pneumònia és la causa més freqüent de febre durant les primeres 48 hores i en 2/3 dels casos és de causa aspirativa (2). Aquesta s'associa de manera directa amb la disminució del nivell d'alerta, els dèficits neurològics severs i la disfàgia. En decúbit sovint es produeixen atelectàsies i una mobilització deficient de les secrecions. La tos i la respiració profunda també poden afectar-se, de la mateixa manera que els moviments del tòrax poden veure's disminuïts al costat hemiplègic (5). La pneumònia aspirativa requereix de tractament antibiòtic empíric per bacils gramnegatius i cocs grampositius. La manifestació radiològica pot ser tardana, presentant-se després dels símptomes, i normalment mostra zones irregulars de consolidació. L'aspiració de contingut gàstric pot provocar una pneumonitis aspirativa, que és habitualment autolimitada i no requereix tractament antibiòtic (2). Altres

complicacions respiratòries inclouen l'edema agut de pulmó neurogènic, la necessitat d'intubació i ventilació mecànica, i els patrons respiratoris anormals, destacant la respiració de Cheyne-Stokes o la respiració periòdica.

Disfàgia, trastorns nutricionals i metabòlics

La disfàgia de fase orofaríngia és una complicació comú de l'ictus, pel que s'han de realitzar test clínics de disfàgia per iniciar la via oral amb seguretat i ajustar progressivament les textures dels aliments. En alguns casos, també seran necessàries proves instrumentals com la videofluoroscòpia (2). La nutrició enteral s'hauria de començar els primers 7 dies, pels que en pacients amb disfàgia severa, es recomana l'ús de sonda nasogàstrica en la fase primerenca i plantejar posteriorment la instauració d'una gastrostomia si es preveu persistència de la disfàgia (>3-4 setmanes). Podria ser raonable implementar protocols d'higiene oral per reduir el risc de pneumònia (recomanació IIb) (4).

En ocasions els pacients amb ictus presenten hiponatrèmia i sol estar en relació amb una síndrome de secreció inadequada de l'hormona antidiurètica (ADH). La hiponatrèmia pot causar nàusees, vòmits, debilitat, confusió i convulsions. És aconsellable monitoritzar la volèmia del pacient amb l'exploració física, el control d'ingesta hídrica i la diuresi, pesos diaris, control de la funció renal i electròlits (5).

Complicacions gastrointestinals

Alguns pacients amb ictus presenten hemorràgies gastrointestinals que es presenten en forma d'hematèmesi o melenes, podent ser mortals quan són severes (5). Les causes més freqüents d'aquests sagnats són les anomenades úlceres de Cushing (o úlceres d'estrès o gastritis hemorràgica), però també poden ser deguts a l'alentiment del buidament gàstric i la irritació mucosa per la nutrició gàstrica. La profilaxia d'úlceres gastrointestinals d'estrès amb inhibidors de la bomba de protons (IBP) o antagonistes H2 és efectiva per reduir el risc de sagnat gastrointestinal, però pot augmentar el risc de pneumònia nosocomial. També cal recordar la interacció farmacològica dels IBP amb el clopidogrel, disminuint l'efecte antitrombòtic (2). Altres complicacions són la isquèmia mesentèrica, la pseudoobstrucció o l'obstrucció intestinal, la



incontinència fecal o els fecalomes. L'hipo pot manifestar-se típicament en l'íctus de tronc, sol ser transitori i tenir bona resposta amb clorpromazina.

Complicacions genitourinàries

El sondatge vesical és una pràctica comú en context d'immobilitat, incontinència, retencions d'orina o per conveniència; essent un factor de risc molt important per la infecció d'orina, de forma que existeix una relació directa entre la durada del sondatge i el risc d'infecció. Per aquest motiu, s'han d'evitar quan sigui possible, preferint sistemes de recollida d'orina externs o sondatges intermitents (2). Un 35-40% de pacients prèviament continents, presenten incontinència urinària els 7-10 dies posteriors a un ictus. El fenomen urodinàmic més freqüent és la hiperreflexia del detrusor (6). La presència de disfunció sexual sol ser multifactorial, tenint un paper important els factors psicosocials, però serà important en aquests pacients realitzar una valoració cardíaca i valorar els riscos de l'ús de sildenafil.

Tromboembolisme venós

El risc de tromboembolisme venós és elevat del primer al tercer mes post-íctus, incloent la trombosi venosa profunda (TVP) i el tromboembolisme pulmonar (TEP). El TEP és la complicació més letal, succeint en un 1% dels pacients amb ictus i essent la causa del 15% de les morts (7). S'ha de sospitar en tots aquells pacients que presenten escurçament sobtat de la respiració, dolor toràcic, hipotensió, hemoptisi, canvis en el patró respiratori, hipoxèmia, agitació, confusió o altres empitjoraments (5). Es recomana profilaxis amb compressió pneumàtica intermitent de les extremitats inferiors, iniciant-se les primeres 72h (contraïndicada si malaltia vascular perifèrica, úlceres, dermatitis o edema) (recomanació I) i amb heparina de baix pes molecular a dosis profilàctiques iniciant-se les primeres 48h (no es poden iniciar fins 24h després de la fibrinòlisi) (recomanació IIb). Les mitges de compressió no han demostrat benefici i poden ser perjudicials. Es recomana aturar la profilaxi quan el pacient recupera la mobilitat (4). El diagnòstic de TVP és per ecografia doppler i es recomana iniciar tractament anticoagulant en trombosis proximals i simptomàtiques. En aquells casos de TEP o TVP en els que es troba contraïndicada l'anticoagulació, cal considerar la

instauració d'un filtre de vena cava inferior (2).

Complicacions musculoesquelètiques

Es tracta de pacients amb alt risc de caigudes, sobretot aquells amb dèficits motors, afectació cognitiva, negligència o anosognòsia; que són susceptibles a presentar fractures (osteopènia per edat avançada, immobilitat, anticoagulació...), sobretot de maluc. Per aquest motiu és important fer-ne prevenció, entre altres mesures, evitant fàrmacs sedants. Es desconeix si els suplementes de vitamina D són beneficiosos, però sí que s'ha observat una reducció del risc de fractures de maluc amb el tractament amb bifosfonats (2).

La immobilització d'extremitats en posicions fixes, habitualment de flexió, pot portar a contractures a genolls i colzes. La reducció de la mobilitat de l'espatlla pot portar a omàlgia, capsulitis retràctil, subluxacions i síndrome dolorosa regional complexa. Aquesta última consisteix en dolor associat a rigidesa articular a l'espatlla, i les articulacions del canell i mà amb presència de signes d'inflamació i, en aquests casos, el tractament amb corticoides pot ser una opció. S'han d'habilitar suports per subjectar el braç parètic (5). En alguns casos es pot desenvolupar la síndrome de dolor central post-íctus per disrupció de vies espinotalàmiques, amb dèficits sensitius en les zones afectades, i de difícil tractament recomanant-se fàrmacs com per exemple amitriptilina o lamotrigina (2).

Altres

La depressió després d'un ictus és comú i s'associa a un pitjor resultat funcional, pel que es recomana l'ús de tests estructurats per la seva detecció (es desconeix el mètode i el moment òptim) i iniciar tractament amb antidepressius en absència de contraïndicacions. Molts pacients també refereixen fatiga, amb possible contribució de mecanismes centrals, però atès el probable origen multifactorial, cal descartar trastorns concomitants (anèmia, infecció, insuficiència suprarrenal, depressió) (2).

Les úlceres per decúbit són freqüents (sobretot a nivell sacre, de les natges i els talons) pel que es recomana valoracions de la pell de forma regular amb escales objectives de risc (com l'escala de Braden) i minimitzar les zones de fricció o pressió,



realitzar canvis posturals, higiene adequada, sedestació precoç i matalassos d'aire especials (5).

Recomanacions per la prevenció de complicacions mèdiques (8)

1. Ingressar els pacients en unitats d'ictus on els metges i les infermeres disposen de protocols de prevenció de les complicacions mèdiques.
2. Avaluar la funció deglutòria. El test de disfàgia amb aigua és útil per la detecció. No administrar líquids orals o menjar en pacients amb disfàgia.
3. Mesures profilàctiques per evitar TVP en extremitats immòbils.
4. Mobilitzar els pacients el més aviat possible. Mobilització passiva en extremitats parètiques.
5. Avaluar la funció cardíaca i respiratòria.
6. Estar atents a la funció urinària, i prevenir la sobredistensió de la bufeta urinària.
7. Control d'infeccions, especialment pneumònies i infeccions del tracte urinari, i tractament precoç amb antibiòtics apropiats.
8. Vigilar l'estat nutricional del pacient.
9. Protegir les zones de pressió del cos del pacient, realitzar moviments i canvis posturals sovint per evitar úlceres per decúbit.
10. Estar alerta del desenvolupament de símptomes depressius i tractar-los precoçment.
11. Involucrar els potencials cuidadors de forma precoç en els procediments per evitar les complicacions quan el pacient retorni al domicili.

Bibliografia

1. Johnston KC, Li JY, Lyden PD, Hanson SK, Feasby TE, Adams RJ, Faught RE Jr, Haley EC Jr. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. Stroke. 1998 Feb;29(2):447-53.
2. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. Lancet Neurol. 2010 Jan;9(1):105-18.
3. Chen Z, Venkat P, Seyfried D, Chopp M, Yan T, Chen J. Brain-Heart Interaction: Cardiac Complications After Stroke. Circ Res. 2017 Aug 4;121(4):451-468.
4. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; 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 Mar;49(3):e46-e110.
5. Caplan, L., & Kumar, S. (2016). Complications in stroke patients. In L. Caplan (Ed.), *Caplan's Stroke: A Clinical Approach* (pp. 594-607). Cambridge: Cambridge University Press.
6. Mehdi Z, Birns J, Bhalla A. Post-stroke urinary incontinence. Int J Clin Pract. 2013 Nov;67(11):1128-37.
7. Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L, McAlpine C, Dick F, Taylor GS, Murray G. Medical complications after stroke: a multicenter study. Stroke. 2000 Jun;31(6):1223-9.
8. Silver F, Norris JW, Lewis A, Hachinski V. Early mortality following stroke: a prospective review. Stroke 1984;15:49.



6. Maneig de l'infart extens d'artèria cerebral mitja

Introducció

Característicament l'oclusió del segment proximal de l'ACM (M1) o de l'arteria caròtida interna (ACI), provoquen una intensa isquèmia cerebral que de no recanalitzar precoçment, es pot consolidar en un infart cerebral extens que evoluciona en els dies posteriors amb edema cerebral citotòxic, provocant un augment de la pressió intracranial (PIC) produint un gradient de pressió a través de la falç del cervell cap a l'hemisferi sa. Això provoca l'aparició homolateral d'hèrnia subfalcina del gir del cíngol, hernia d'uncus temporal, distorsió del tronc de l'encèfal i compressió vascular de les arteries cerebral anterior (ACA) i arteria cerebral posterior (ACP), respectivament. Aquest comportament ràpidament expansiu de l'infart cerebral s'anomena "pseudotumoral" o "maligne", resultant freqüentment la mort del pacient. Estudis randomitzats han demostrat que, en pacients seleccionats, la craniectomia descompressiva disminueix la mortalitat, i pot disminuir la discapacitat en els supervivents, justificant la protocol·lització de la seva indicació.

Epidemiologia

Aquest tipus d'infart representa del 5-10% dels infarts encefàlics, i aproximadament el 50% dels pacients amb IMACM són > 60 anys (1). Aproximadament un 30% del total dels infarts malignes presenta deteriorament neurològic abans de les 24 hores i gairebé un 70% abans de les 48 h (2)(3). La mortalitat se situa al voltant del 47% durant l'hospitalització, essent màxima al tercer dia (3). La sèrie "històrica" de Heidelberg (pre-craniectomia descompressiva) amb la millor teràpia mèdica i de cures a neurocrítics, va tenir un 78% de mortalitat, (4).

Definicions

Per evitar confusió en la terminologia, es precisaran les següents definicions (2):

1. **Infart complet ACM:** compromís del territori profund i de les dues branques superficials, independent del temps d'evolució.

2. **Infart extens ACM:** Signes precoces d'infart d'ACM amb un volum > 50% abans de les 12 h. d'evolució en (TC) ó > 145 cm³ de volum en DWI (RNM) abans de les 14 h. ó > 90 cm³ abans de les 6 h.
3. **Infart panhemisfèric:** Infart d'ACM + ACP + ACA. Propi d'oclusions de ACI amb persistència de circulació fetal.
4. **Infart "maligne" ACM (IMACM):** Infart complet, extens o panhemisfèric de la ACM que evoluciona amb efecte de massa que provoca desviació de les estructures de la línia mitja, i es manifesta per disminució del nivell de consciència i aparició d'hèrnies encefàliques.

Quadre clínic

Síntomes i signes d'oclusió completa d'ACM, sovint amb NIHSS > 20 punts, que evoluciona amb disminució progressiva del nivell de consciència, desviació oculocefàlica, aparició de signes piramidals homolaterals l'infart (per hèrnia d'uncus o compressió contralateral de l'ACA) i midriasis homolateral per la compressió del III pc per l'uncus del lòbul temporal. Finalment el pacient cau en coma, desenvolupa herniació central diencefàlica descendent amb midriasis bilateral arreflèctica i als pocs dies, en la gran majoria de casos, mor (2).

Predictors

S'han identificat factors predictors d'IMACM que permeten implementar mesures terapèutiques pertinents en forma oportuna. Els factors identificats en els diferents estudis estan a la taula 1.

Taula 1. Factors predictors d'IMACM

Clínic		Analítica	
–	NIHSS	–	Leucocitosis
–	Edat		
Imatge		Marcadors bioquímics	
–	TC	–	MMP-9
–	RM	–	Fibronectina cel·lular
–	PET	–	Proteïna S100-B
		–	Lactat /piruvat

Respecte als predictors clínics; més freqüent en pacients joves per absència d'atròfia cerebral (5). NIHSS ≥ 20 en els infarts esquerres, o ≥ 18 en els drets poden predir que els pacients desenvoluparan edema i mal pronòstic (6)(7).



Els criteris radiològics són els més utilitzats. El criteri clàssic d'esborrament > 50% de l'ACM en la TC de <6 h. té una especificitat de 94% per IMACM, però una sensibilitat d'un 61% (8). Estudis amb RNM han mostrat millor fiabilitat. Un volum DWI > 145 cm³ abans de les 14 h, va tenir una especificitat de 94% i una sensibilitat de 100%, amb un valor predictiu positiu (VPP) per IMACM de 91% (9). Estudis amb RM més precoç (abans de 6 h) han mostrat que volums de DWI de 90 mm³ tenen una sensibilitat de 85% i una especificitat entre 90 a 95% per IMACM (10,11). Finalment, un estudi va mostrar que una desviació de la línia mitja de 2,5 mm a las 16 h. d'evolució tenia una sensibilitat de 83%, una especificitat de 100% y un VPP de 100% per IMACM (12).

Monitoratge

S'ha de realitzar una estreta vigilància que consideri aspectes clínics, d'imatge i eventualment de monitoratge de la PIC. En sèries de Cleveland (13) i Heidelberg (14), la gran majoria de pacients amb IMACM que van presentar herniació uncal va ser amb xifres normals de PIC, pel que el seu ús és de guia de la teràpia mèdica a curt termini (ex. osmoteràpia) més que per decidir la realització d'una craniectomia descompressiva. Millor fer servir fibra òptica intraparenquimatosa frontal homolateral l'infart d'ACM que el drenatge ventricular pel risc d'augmentar el gradient de pressió i afavorir la herniació (13). El monitoratge invasiu multimodal (PIC bilateral, ptiO₂ i microdiàlisis), dona molta informació però no ha demostrat millorar el maneig dels pacients amb IMACM (15).

En la valoració clínica, a més de la NIHSS i l'escala de coma de Glasgow (GCS), s'han de buscar signes piramidals i midriasis, homolaterals a l'infart d'ACM que siguin reflex d'una incipient hèrnia uncal.

L'objectiu és fer craniectomia descompressiva abans de l'hèrnia d'uncus, per tant també s'haurà de fer un seguiment amb neuroimatge i/o DTC, buscant desviació d'estructures de la línia mitja, efecte de massa, presència de transformació hemorràgica i compromís d'altres territoris vasculars.

Tractament mèdic

El tractament mèdic considera aspectes generals de la

neuroprotecció no farmacològica de l'ictus isquèmic, i mesures per evitar un major edema cerebral. Es recomana evitar l'ús de solucions hiposmolars que afavoreixin el pas d'aigua al interstici cerebral, mantenir el cap en la línia mitja per evitar la compressió jugular i la disminució homolateral del retorn venós, mantenir el cap a 30° per optimitzar la relació entre pressió de perfusió cerebral (PPC) / PIC. Si els pacients porten sistemes de monitoratge de PIC cal individualitzar la posició del cap. Evitar la hipocàpnia, hipòxia i hipertèrmia, i protegir la via aèria amb IOT i suport ventilatori quan la puntuació de GCS < 9 punts. Assegurar una tensió arterial mitja que permeti mantenir una PPC adequada (> 70 mmHg en pacients amb monitoratge de PIC i evitar l'ús de vasodilatadors directes que augmentin el volum sanguini. Evitar la hiponatremia i qualsevol trastorn metabòlic hidroelectrolític que pugui augmentar l'edema cerebral. La mesura més utilitzada és la osmoteràpia, tot i que la seva utilitat en IMACM no està clarament demostrada (16). S'utilitza manitol, reservant el salí hipertònic per augments de la PIC refractàries (17) quan el pacient desenvolupa una hèrnia uncal, de camí al TC o a quiròfan per fer una craniectomia descompressiva. També es pot considerar en pacients no candidats a craniectomia descompressiva. El mateix criteri és pot fer servir per la hiperventilació (pCO₂ 28 -35 mmHg). En relació a l'osmoteràpia tenir en compte (18):

- Dosis de Manitol 0,25 – 1 g/kg del pes en bolus cada 4-6 hores.
- Col·locar sonda Foley amb diuresis horària i càlcul del balanç hídric.
- Evitar sobrepassar el límit de 320 mOsm plasmàtics pel risc de necrosis tubular aguda.
- El Sèrum Salí Hipertònic (SSH) s'utilitza en concentració al 7% i en bolus de 75-100 mL.
- Controlar Na⁺ plasmàtic c/8hrs., objectiu natremias de 150 mEq/l.
- En malalts amb monitoratge PIC es pot fer servir per guiar osmoteràpia.

La mortalitat històrica de l'IMACM amb el millor tractament mèdic és del 80%. L'ús es fonamenta en les recomanacions americanes i europees (19,20), amb un nivell d'evidència III-V. Una revisió sistemàtica recent conclou l'absència d'utilitat demostrada de teràpia mèdica (16).

Craniectomia descompressiva



L'experiència de Heidelberg, amb craniectomia descompressiva "tardana" indicada en IMACM amb signes d'herniació, va mostrar una disminució de la mortalitat del 34.4% (21). Un segon protocol, sense esperar l'aparició de signes d'herniació en pacients de risc, va aconseguir disminuir la mortalitat a un 16%, amb resultats funcionals acceptables (22). De totes maneres el grup control seguia essent l'històric. Es van dissenyar 5 assajos clínics randomitzats. Un nordamericà (HeaDDFIRST) (23), tres estudis europeus (DECIMAL en França, HAMLET en Holanda i DESTINY en Alemanya) (24-26) i un a Filipines (HeMMI) (27). Es van homogeneïtzar els criteris d'inclusió i es va fer una anàlisi combinat dels tres estudis europeus. Els resultats van mostrar benefici de la cirurgia tant en el pronòstic com en la mortalitat. Les anàlisis de subgrups no van trobar diferència per edat (< 50 anys ó 50-60 anys), lateralitat o moment al randomitzar (abans 48 h) (28). Posteriorment, la publicació individual dels estudis DESTINY (26) i DECIMAL (24) van mostrar una reducció absoluta d'aproximadament un 50% de la mortalitat en els operats, encara que van ser subpotenciats per demostrar diferències significatives en la disminució de la discapacitat severa. S'estima que de 10 pacients operats, 5 sobreviuran, i d'aquests, 1 quedarà amb discapacitat lleu, 1 amb discapacitat moderada i 3 amb discapacitat moderada a greu (29). Al 2009, la publicació dels resultats de l'estudi HAMLET, que va randomitzar els pacients a tractament mèdic versus craniectomia dins de les primeres 96 h des de l'inici dels símptomes, va mostrar que no va haver benefici en la variable principal d'outcome (mRS \leq 3) però sí en la mortalitat (25). A la metanàlisi dels DECIMAL, DESTINY i HAMLET es va demostrar benefici tant per l'outcome (NNT de 4 per obtenir mRS \leq 3, NNT de 2 per obtenir un mRS \leq 4), com per la mortalitat amb NTT de 2 per evitar la mort 28(37). En els últims anys, el criteri de l'edat s'ha posat en qüestió. L'assaig clínic ECR DESTINY II (30), va concloure que els pacients > 60 anys obtenien benefici a expenses de reducció de la mortalitat (33% vs 70%) (OR 2.9 (1.06-7.49), sense incrementar la discapacitat severa. Als 6 mesos, el percentatge de discapacitat mRS entre el grup quirúrgic i control va ser del 7% vs 3% en discapacitat moderada (mRS 3), del 32% vs 15% en discapacitat moderadament severa (mRS 4) i del 20% vs 13% en discapacitat severa (mRS 5).

En quant als estudis que analitzen qualitat de vida i satisfacció respecte a la craniectomia descompressiva publicat al 2012 (31), valoren positivament el fet d'estar vius i no es penedeixen

d'haver-ne sotmès la cirurgia en un percentatge que arriba al 76%.

Aspectes tècnics de la craniectomia descompressiva

- Extreure l'os temporal fins l'escama, os frontal, parietal i part de l'occipital.
- Que la craniectomia passi la línia mitja, consideren el risc/benefici de la dissecció del si sagital superior.
- Sense infartectomia.
- Diàmetre aproximat de 12 cm.
- Respectar els sins frontals.
- Durotomia en creu, amb duroplàstia.
- Hemostàsia rigorosa dels marges durals.
- Craneoplàstia en diferit, no abans de 6 setmanes.

II PROTOCOL D'ACTUACIÓ

Un cop ingressa a la UIA es valoren els criteris d'inclusió/exclusió:

Criteris inclusió

- Edat < 60 anys.*
- Infart d'ACM amb NIHSS > 15.
- Disminució del nivell de consciència amb (Puntuació) d'1 ó mes en ítem 1a de la NIHSS, associat a efecte de massa en les neuroimatges i descartant causes mèdiques de deteriorament precoç.
- Signes d'infart extens d'ACM en les neuroimatges:
 - Hipodensitat > 50% d'ACM en TC abans de 6 hrs. d'evolució, amb o sense infarts homolaterals d'ACA o ACP.
 - Volum d'infart > 145 cm³ en la seqüència de difusió abans de 14 hrs., ó > de 90 cm³ abans de les 6 hrs. d'evolució. (RM).
 - Presència de desviació d'estructures de la línia mitja > 5 mm en TC o RM.
- Temps d'evolució de fins 45 hrs. des de l'inici dels símptomes i de fins 48 hrs. per ingressar a quiròfan.
- Consentiment informat firmat per un familiar directe o el seu representant legal.

Criteris exclusió/contraindicació

- Edat >60 anys.*
- Rankin previ >3.
- Midriasi bilateral arreflèctica.
- Infart cerebral contralateral o bé un altra lesió que pugui afectar el pronòstic.
- Qualsevol condició mèdica aguda o crònica que afecti significativament el pronòstic.

* Respecte al criteri del límit d'edat ens sembla raonable establir els 60 anys. De totes maneres alguns estudis han demostrat increment de la supervivència en pacients >60 anys tot i que sense diferències molt importants respecte a la discapacitat, així que les decisions en pacients >60 anys s'hauran de contemplar de forma individualitzada.

Actuació a la UIA

Un punt molt important és el de la informació a la família; podem dir que la craniectomia descompressiva redueix la mortalitat de manera que la supervivència augmenta del 28 al 80%. També la probabilitat de tenir un mRS≤3 es duplica. La probabilitat de sobreviure amb moderada discapacitat es multiplica per 10, tot i que no augmenta la probabilitat de quedar amb severa discapacitat (mRS 5). Fig 1. (35) Cada cas s'haurà d'individualitzar.

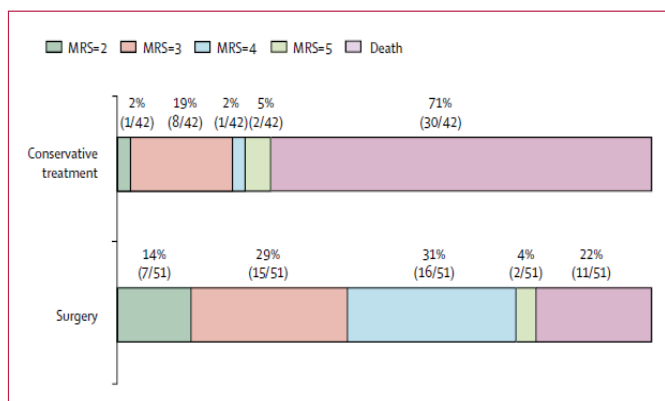


Figure 1: Distributions of the scores on the mRS and death after 12 months for patients treated with or without decompressive surgery

Definició d'escenaris

Pacients amb criteris de craniectomia descompressiva

- Es presentarà de forma urgent al neurocirurgià de guàrdia.
- S'iniciarà tractament mèdic amb osmoteràpia en espera d'entrar a quiròfan.

- Es comentarà amb UCI per a coordinar el seu ingrés a la sortida del quiròfan o bé si no pot anar directament des de la UIA en cas de demora valorar la necessitat de monitoritzar el PIC.

Pacients sense contraindicació però que encara no compleixen amb els criteris d'indicació

- S'avisarà al neurocirurgià.
- Es manté a UIA, amb monitoratge clínic i per imatge estricte considerant les següents variables:
 - Valoració clínica amb NIHSS, GCS i examen NRL cada 6h o amb més freqüència si és necessari.
 - DTC per avaluar línia mitja cada 12 h.
 - TC a les 24 h o davant deteriorament clínic o de la línia mitja.
- Quan compleixi criteris s'actuarà com al punt anterior.
- Superades les 48 h, el pacient seguirà amb el monitoratge rutinari de la UIA. En casos excepcionals es podrà perllongar el monitoratge estricte pensant en el deteriorament tardà i la craniectomia descompressiva fora de protocol.

Pacients amb contraindicació de craniectomia descompressiva

- Monitoratge clínic i d'imatge estricte durant les 72 h
- Quan es detecti la presència d'efecte de massa simptomàtic a les neuroimatges, definit com desviació de la línia mitja >2.5 mm o compressió del tercer ventricle lateral homolateral amb disminució del nivell consciència a,b una puntuació d'1 o més en ítem 1a NIHSS, s'iniciarà osmoteràpia que es baixarà de forma gradual en unes aproximadament 72 h.
- Si GCS>8 mantenir el pacient a UIA i si GCS<8 també mantenir a UIA o bé a UCI per protecció via aèria i eventual suport ventilatori, en funció de decisió consensuada amb la família (possibilitats de supervivència, potencial donant...).



Bibliografia

1. Jütler E, Bösel J, Amiri H, Schiller P, Limprecht R, Hacke W et al, for the DESTINY II Study Group. Destiny II: Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery II. *Int J Stroke* 2011;79-86.
2. Schwarz S et al. Large and panhemispheric infarcts. En Bogouslavsky J, Caplan L "Stroke syndromes". Cambridge University Press, 2001.
3. Qureshi A, Suarez JL, Yahia A, Mohammad Y, Uzun G, Suri F et al. Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: A multicenter review. *Crit Care Med* 2003; 31:272-277.
4. Hacke W, Schwab S, Horn M, et al. "Malignant" middle cerebral artery territory infarction: Clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996; 53:309-315.
5. Wijidicks EF, Diringner MN. Middle cerebral artery territory infarction and early swelling; progresión and effect of age on outcome. *Mayo Clin Proc* 1998;73:829-36.
6. Mattos JP, Joaquim AF, Almeida JP, Albuquerque LA, Silva EG, Marengo HA, Olilveira E Decompressive craniectomy in massive cerebral infarction. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; 68:339-45.
7. Lam WW, Leung TW, Chu WC, YeungDT, Wong LK, Poon WS. Early computed tomography features in extensive middle cerebral artery territory infarct: prediction of survival. *JNNP* 2005 76:354-7.
8. Von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, Rosin L, Rieke K, Hacke W, et al. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *Am J Neuroradiol.* 1994;15:9 -15.
9. Oppenheim C, Samson Y, Manai R, Lalam T, Vandamme X, Crozier S, et al. Prediction of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction by Diffusion-Weighted Imaging. *Stroke* 2000;31:2175-2181.
10. Arenillas JF, Rovira A, Molina CA, Grive E, Montaner J, Alvarez-Sabin J. Prediction of early neurological deterioration using diffusion- and perfusion-weighted imaging in hyperacute middle cerebral artery ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2197-2205.
11. Thomalla G, Kucinski T, Schoder V, Fiehler J, Knab R, Zeumer H, et al. Prediction of Malignant Middle Cerebral Artery Infarction by Early Perfusion- and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Stroke* 2003;34:1892-1900.
12. Gerriets T, Stolz E, König S, Babacan S, Fiss I, Jauss M, et al. Sonographic monitoring of midline shift in space-occupying stroke: an early outcome predictor. *Stroke.* 2001;32:442-447.
13. Frank JL. Large hemispheric infarction, deterioration, and intracranial pressure. *Neurology* 1995;45:1286-1290.
14. Schwab S, Aschoff A, Spranger M, Albert F, Hacke W. The value of intracranial pressure monitoring in acute hemispheric stroke. *Neurology* 1996;47:393-398.

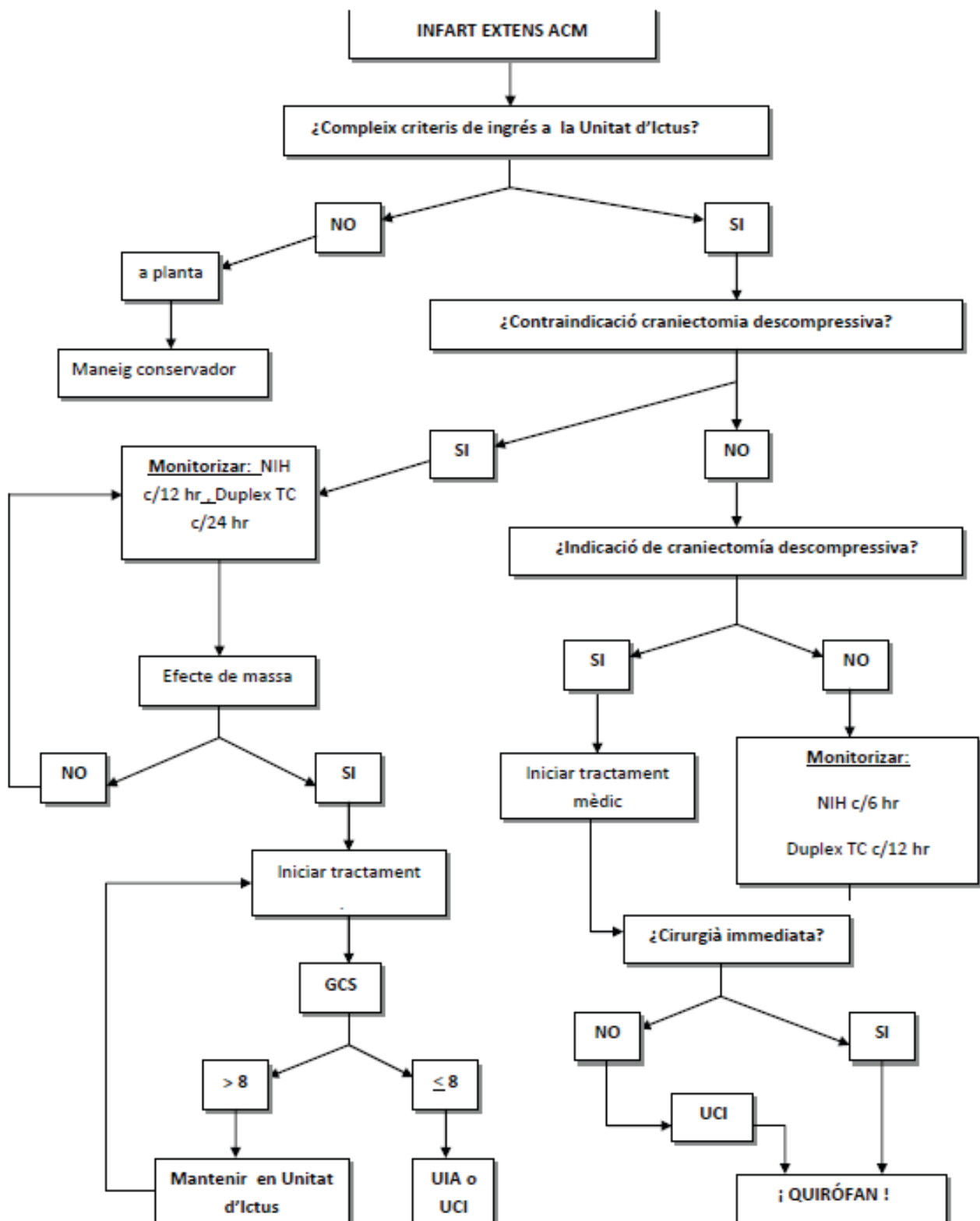


15. Steiner T, Pilz J, Schellinger P, Wirtz R, Friederichs V, Aschoff A. et al. Multimodal online monitoring in middle cerebral artery territory stroke *Stroke*. 2001;32:2500-2506.
16. Hofmeijer J, Van der Worp HB, Kappelle LJ. Treatment of space-occupying cerebral infarction. *Crit Care Med* 2003;31:617-625.
17. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002;33:136-140.
18. Diring M, Zazulia AR. Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocritical Care* 2004; 1: 219-234.
19. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke: 2005 Guidelines Update A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005;36:916-923.
20. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311-337.
21. Riecke K, Schwab S, Krieger D, et al: Decompressive surgery in space occupying hemispheric infarction. *Crit Care Med* 1995; 23: 1576-1587.
22. Schwab S, Steiner T, Aschoff A, et al: Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke* 1998; 29:1888-1893.
23. Jeffrey I. Frank, L. Philip Schumm, Kristen Wroblewski, Douglas Chyatte, Axel J. Rosengart on behalf of the HeADDfIRTS investigators. Hemicraniectomy and Durotomy Upon Deterioration From Infarction-Related Swelling Trial. Randomized Pilot Clinical Trial. *Stroke* 2014; 41:781-787.
24. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, Kurtz A, Orabi M, Guichard JP, Boutron C, Couvreur G, Rouanet F, Touzé E, Guillon B, Carpentier A, Yelnik A, George B, Payen D, Bousser MG; DECIMAL Investigators. *Stroke*. 2007;38:2506-2517.
25. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB, for the HAMLET investigators. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial (HAMLET): a multicenter, open, randomised trial. *Lancet Neurol* 2009;8:326-333.
26. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, Unterberg A, Hennerici M, Woitzik J, Witte S, Jenetzky E, Hacke W; DESTINY Study Group. *Stroke*. 2007;38:2518-2525.
27. Chua AE, Buckley BS, Lapitan MCM, Jamora RDG. Hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery infarction (HeMMI): A randomized controlled clinical Trial of decompressive hemicraniectomy with standardized medical care versus standardized medical care alone. *Acta Medica Philippina* 2009.
28. Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E, Vicaut E, George B, Algra A. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2007, 6:215-22.
29. Mayer S. Hemicraniectomy. A Second Chance on Life for Patients With Space-Occupying MCA Infarction. *Stroke*

2007;38:2410-2412.

30. Eric Jüttler, Andreas Unterberb, Johannes Woitzik, Julian B. sel, Hemasse Amiri, Hemicraniectomy in Older Patient with Extensive Middle-Cerebral-Artery NEJM 2014; 370: 1091-1100.

31. Rahme R, Zuccarello M, Kleindorfer D, Adeoye OM, Ringer AJ. Decompressive hemicraniectomy for malignant middle cerebral artery territory infarction: is life worth living? J Neurosurg 2012;117:749-75.



3.

Accident isquèmic transitori (HIC)

Definició i conceptes bàsics

La definició més avantguardista de l'atac isquèmic transitori (AIT) data de l'any 2009 (1). Es tracta de la definició tissular que considera l'AIT com un breu episodi de disfunció neurològica causada per una isquèmia focal cerebral o retiniana, que produeix símptomes transitoris sense evidència d'infart cerebral en les seqüències de difusió (DF) de la ressonància magnètica (RM). La primera descripció del concepte d'AIT s'atribueix a C. Miller Fisher als anys 50 (2). En aquell moment va explicar com un pacient amb un ictus isquèmic de l'artèria cerebral mitja dreta els dies previs a l'ictus patí episodis transitoris d'amaurosi de l'ull dret. Aquesta persona morí com a conseqüència d'una malaltia oncològica intestinal. En fer-li l'autòpsia es va descobrir que tant l'ictus com els episodis d'AIT previs eren conseqüència d'una oclusió de l'artèria caròtida interna. Fou llavors quan es va considerar l'AIT com una situació única i propícia per a canviar la història natural de la malaltia cerebrovascular. Fins a un de cada cinc persones amb un ictus isquèmic tenen l'antecedent d'un AIT (3). En aquell moment ja es va considerar que l'AIT suposava una situació d'isquèmia cerebral o retiniana transitòria sense lesió parenquimatosa associada a diferència de l'infart cerebral. El límit temporal per a diferenciar una entitat de l'altra va anar variant des de minuts i una hora, fins arribar al consens de 24 hores establert l'any 1965 durant la 4a Conferència de Princeton (2,4,5). El criteri de <24 hores ha perdurat en el temps i és la definició que s'utilitza en la gran majoria d'estudis clínics. La principal limitació de la definició tissular d'AIT és l'accessibilitat a la RM. Així una mateixa persona es pot classificar d'una manera o una altra en funció de si se li ha fet una RM amb seqüència de DWI (de l'anglès diffusion-weighted imaging) o no.

El correcte diagnòstic d'AIT constitueix tot un repte. Existeix un gran nombre de situacions clíniques que poden imitar la simptomatologia (taula 1) d'un AIT i a més, en la majoria de

casos les persones que han patit un AIT són valorades quan els símptomes ja s'han resolt de forma espontània. Tots aquests factors contribueixen a que hi hagi un percentatge molt important d'errors diagnòstics. En un recent estudi en el que es descriuen 1.067 persones derivades a una clínica d'AIT anglesa, fins el 50,4% van tenir un diagnòstic definitiu diferent de la isquèmia cerebral (6). D'acord amb un metanàlisi que inclou 23 estudis i 15.721 subjectes el percentatge de falsos diagnòstics en pacients amb AIT arriba fins el 59,7%, una xifra molt superior de l'observada en sospites d'infart cerebral isquèmic, 11,7% (7). Dins el diagnòstic diferencial de la isquèmia aguda s'inclouen entre d'altres els tumors cerebrals i diferents tipus d'hemorràgies intracranials. És per això que totes les guies de Societats Científiques recomanem la realització d'una prova neuroimatge precoç així com una analítica per a descartar alteracions metabòliques que poden manifestar-se amb símptomes transitoris.

Taula 1. Principals imitadors de l'AIT

- Crisis comicials.	- Angiopatia amiloidea.
- Síncop.	- Hipoglucèmia.
- Migranya.	- Tumor cerebral.
- Ansietat/Síndrome conversiva.	- Hematoma subdural.
- Amnèsia global transitòria.	- Hemorràgies parenquimatoses intracranials.
- Síndrome vestibular.	

Per a millorar la fiabilitat diagnòstica de la sospita d'AIT s'han proposat escales clíniques com ara el Dawson score (8) o el DOT score (9) però cap d'elles ha estat correctament validada. Segons un article de revisió sistemàtica que va incloure 19 articles amb 5134 subjectes, les característiques clíniques que més fan sospitar que un episodi transitori és degut a mecanisme d'isquèmia cerebral són la presència de parèsia facial, el dèficit motor en una extremitat i l'alteració de la parla (10). Les característiques clíniques associades a entitats clíniques que imiten l'AIT es resumeixen a la taula 2.

Taula 2. Característiques clíniques que fan molt improbable el diagnòstic d'AIT

- Disminució del nivell de consciència.
- Incontinència urinària o fecal.
- Debilitat generalitzada.
- Símptomes migratoris.
- Símptomes visuals positius.
- Confusió.
- Disàrtria o diplòpia o tinnitus o vertigen aïllats.

Risc i predictors de recurrència

L'article de referència per a entendre el risc de recurrència després d'un AIT és el publicat l'any 2000 per Johnston i col·laboradors. Aquest estudi desenvolupat al Nord de Califòrnia va incloure 1.707 subjectes amb AIT i va observar un risc de recurrència als 90 dies del 10,5% (11). La majoria de pacients van patir la recurrència durant la primera setmana de seguiment i especialment els primers dos dies. Metanàlisis realitzats en la primera dècada del segle XXI van confirmar aquestes troballes i van establir el risc de recurrència als dos dies del 3,1% (12), als 7 dies del 5,2% (12) i als 90 dies del 8,7% (13).

Avui en dia es té molt clar que el risc de recurrència entre les persones que han patit un AIT és molt heterogeni. Hi han persones amb un risc molt elevat que fins i tot excedeix el 30% al cap de 90 dies i unes altres persones amb un risc molt baix (14). És per aquest motiu que s'han realitzat molts esforços per a establir potents predictors de recurrència que ajudin als clínics a establir les millors estratègies de maneig i prevenció secundària.

Entre les estratègies per a detectar els pacients de major risc de recurrència han destacat les escales clíniques i d'entre elles l'escala ABCD2 (15). L'escala ABCD2 va nàixer de la fusió de dos escales prèvies, l'escala ABCD (16) i l'escala Califòrnia (11). Consta de 7 variables amb una puntuació màxima de 7 punts: edat >60 anys 1 punt, pressió arterial >140/90mmHg 1 punt, dèficit motor 2 punts, alteració de la parla sense dèficit motor 1 punt, durada dels símptomes major o igual a 60' (o min.) 2 punts i l'antecedent de diabetis mellitus 1 punt. Tot i que inicialment la majoria de guies van recomanar el seu ús, diversos estudis i un recent metanàlisi han ficat en dubte la seva utilitat clínica. En concret, Amarenco i col·laboradors van aflorar al 2012 que els pacients amb puntuacions baixes a l'escala inferiors a 4 podien tenir etiologies relacionades amb un risc elevat de recurrència (17). Aquestes troballes s'han confirmat en un recent metanàlisi que conclou que un de cada cinc pacients amb puntuacions <4 tenen estenosis carotídiades >50% o fibril·lacions auriculars (18). D'altra banda, l'estudi multicèntric PROMAPA que va incloure més de 1.000 pacients amb AIT procedents de 30 centres atesos de forma precoç per Neurolegs experts en ictus va determinar

que les escales clíniques no aporten informació pronòstica, probablement perquè l'expertesa dels facultatius millora de forma significativa l'orientació diagnòstica de les persones que pateixen dèficits neurològics transitoris (19). El mateix grup d'estudi va establir que la principal variable clínica pronòstica és la repetició dels episodis. Així, els pacients que pateixen episodis múltiples (taula 3), amb independència de l'etiologia responsable, tenen un risc duplicat de recurrència precoç als 7 i 90 dies de seguiment (20).

Taula 3. Principals predictors de risc de recurrència precoç

- Episodis múltiples.
- Presència d'estenosi intra i/o extracranial.
- Presència de lesions isquèmiques agudes en les proves de neuroimatge.

El principal predictor de risc de recurrència precoç en els pacients amb AIT és la presència tant d'estenosi extracranial (14,21-23) com intracranial (14,22-25). En aquesta situació, el risc de patir un ictus després d'un AIT s'incrementa per tres cops. És per això que es recomana la realització d'un estudi vascular precoç (ideal durant les primeres 24 hores després de l'inici dels símptomes) en tots els pacients amb ictus transitori i/o ictus minor (22,24) per tal d'establir l'etiologia de l'episodi i iniciar la millor estratègia de prevenció secundària el més aviat possible. Així, els subjectes amb etiologia ateromatosa són els que tenen major risc de recurrència durant el primer any de seguiment (26) i especialment durant la primera setmana (14).

La presència de lesions isquèmiques agudes també és un predictor important de recurrència ja descrit a començaments dels anys 2000 (27). Tot i la transitorietat dels símptomes fins a un de cada tres subjectes amb un ictus transitori té alteracions en DF (28). Malgrat que aquestes seqüències són les més sensibles per a detectar isquèmia cerebral aguda (29) també s'ha descrit el paper predictor de les lesions isquèmiques agudes en la TC (30-32). De forma similar al que passa en la cardiopatia isquèmica on les persones que tenen un dolor precordial amb increment en les xifres de troponina tenen un increment significatiu de la mortalitat (33), les persones amb ictus transitori i lesions isquèmiques agudes tenen un risc incrementat per 17 de patir una recurrència dins la primera setmana de seguiment com demostra un estudi multicèntric internacional que inclogué 4.574 subjectes (34).

No només és important la presència de lesions isquèmiques sinó també la seva distribució. Els pacients amb lesions múltiples són els que tenen major risc de recurrència (26) i sobretot els que associen un patró de lesió fragmentat en un territori vascular amb etiologia ateromatosa (35). Aquesta darrera associació incrementa per gairebé per 6 el risc de patir un ictus isquèmic en els següents 90 dies (35). A més, l'anàlisi del patró de lesió millora el procés diagnòstic essent les lesions bilaterals i corticals suggestives de patologia cardioembòlica i les fragmentades en un territori vascular i les corticals d'etiologia ateromatosa (35).

Hi han hagut propostes d'escala pronòstiques que han incorporat la informació de la neuroimatge, l'estudi vascular i els episodis múltiples a l'escala ABCD2. L'escala ABCD3-I (36), que ha estat validada en diferents cohorts internacionals (37) i nacionals (38), és un exemple. Tot afegint 2 punts en el cas d'AIT de repetició, 2 punts en el cas de DF anormal i 2 punts per als casos d'estenosi carotídia simptomàtica >50%, millora significativament la capacitat pronòstica de l'originària escala ABCD2.

Maneig del pacient amb AIT

La publicació al 2007 dels estudis SOS-TIA (39) i EXPRESS (40) va acabar de revolucionar el maneig dels pacients amb AIT. L'estudi SOS-TIA (39) va ser el primer en descriure la utilitat de les clíniques d'AIT. En ell, a la regió metropolitana de París es va crear el codi AIT. Tots els pacients amb sospita d'AIT van ser atesos en una clínica en la que s'oferia estudi immediat de neuroimatge, vascular i cardíaca per a iniciar de forma precoç el tractament de prevenció secundària més adient. D'aquesta forma i després de la inclusió de 1.085 pacients es va demostrar una reducció molt significativa del risc de recurrència. Del 5,96% esperat als 90 dies es va reduir a només 1,24% (39). L'experiència anglesa de l'estudi EXPRESS va demostrar el benefici evident del maneig diagnòstic i terapèutic precoç dels pacients amb AIT i ictus minor (40).

Posteriorment, s'han publicat nombroses experiències positives replicant l'experiència de la Clínica d'AIT amb diferents matisos: clínica d'AIT en hospital de dia, en el servei d'urgències o en consultes externes (41). Això ha obert un dilema sobre quina és la millor estratègia de maneig dels pacients amb AIT, si

l'ingrés hospitalari ordinari o bé la clínica d'AIT sense ingrés del pacient (41,42). La Clínica d'AIT amb un sistema mixt d'ingrés en els casos d'estenosi >50% o de puntuacions elevades de l'escala ABCD2 (43) ha demostrat ser segura i eficaç amb una reducció significativa dels costos (44). L'ingrés sistemàtic dels pacients amb AIT permet una millor observació dels pacients amb un accés més ràpid a les teràpies de reperfusió en cas de recurrència i de les teràpies de revascularització carotídia i és d'elecció per als pacients amb AIT de repetició 'in crescendo' (41,42). Un metanàlisi publicat al 2017 que inclou 15 estudis amb 14.889 pacients conclou que quan s'oferix un maneig precoç no hi han diferències entre els estudis que segueixen un sistema de Clínica d'AIT dels que no (45). Segons aquest metanàlisi el maneig precoç adient dels pacients amb AIT es tradueix amb una reducció significativa del risc de recurrència que passa a ser de 1,36% als 2 dies, 2,06% als 7 dies, 2,78% als 30 dies i 3,42% als 90 dies.

La figura resumeix les recomanacions de maneig tenint en compte l'evidència científica actual. Els pacients amb AIT o ictus minor amb bona qualitat de vida es beneficien d'un estudi neurovascular bàsic a realitzar de forma immediata que inclou a banda d'un ECG i una analítica bàsica, una prova de neuroimatge i un estudi vascular. En funció de les troballes i de les característiques del centre es plantegen diferents estratègies. Als pacients amb AITs de repetició i als pacients a qui se'ls hi detecta estenosis vasculars >50% simptomàtiques se'ls hi recomana l'ingrés per a completar el diagnòstic i encetar les mesures de prevenció secundària més adients. En els casos en els que s'exclou patologia ateromatosa greu si el centre té capacitat es proposa l'ús de sistema de Clínica d'AIT per a completar l'estudi etiològic pel seu cost-efectivitat. No es recomana l'ús de l'escala ABCD2 per a orientar el maneig dels pacients amb AIT i sí completar l'estudi amb una RM cranial que s'hauria de realitzar durant la primera setmana de seguiment.

Tractament específic del pacient amb AIT

La història natural dels pacients amb AIT que es tradueix amb un alt risc de recurrència precoç si no es garanteix una bona estratègia de prevenció secundària ha fet que es plantegin assajos clínics específics per a pacients amb AIT i ictus minor. El primer estudi en centrar-se en aquests pacients va ser

l'estudi FASTER (46). Es tractà d'un estudi petit amb 392 pacients inclosos que comparà la doble antiagregació (AAS i clopidogrel) i l'administració de simvastatina 40 mg. S'observà una tendència a la reducció de la recurrència d'ictus als 90 dies que no va arribar a ser significativa. Posteriorment, l'estudi SOCRATES que comparà l'AAS amb el ticagrelor va tenir com a protagonistes aquests pacients (47). Malgrat incloure 13.130 pacients no es van observar diferències estadísticament significatives. Recentment, s'han publicat els resultats de l'estudi POINT (48) que compara la doble antiagregació, Clopidogrel més AAS durant 90 dies, amb l'AAS sol en 4881 pacients. De forma similar a l'estudi asiàtic CHANCE on s'avaluà la doble antiagregació durant 21 dies (49) el grup de pacients amb menys recurrències i episodis isquèemics vasculars greus als tres mesos de seguiment fou l'assignat a la doble antiagregació. Aquest efecte positiu, a diferència de l'estudi CHANCE, s'ha vist enfosquit per l'increment significatiu de complicacions hemorràgiques. En línia amb la demostració de l'efecte beneficiós d'una estratègia de doble antiagregació s'ha encetat l'estudi Thales que pretén demostrar l'efectivitat de la combinació d'AAS amb ticagrelor durant 30 dies en front d'AAS.

De forma paral·lela, s'han encetat iniciatives que volen ampliar l'estratègia de prevenció secundària afegint fàrmacs amb característiques antiinflamatòries. Aquest és el cas de l'estudi CONVINCENCE que vol determinar la capacitat preventiva de la colticina afegida al tractament estàndard (50).

En els casos de pacients amb AIT i/o ictus minor per fibril·lació auricular de nou diagnòstic es recomana l'inici immediat del tractament antitrombòtic pel mínim risc de complicacions hemorràgiques intracranials si no hi han altres tipus de contraindicacions (51).

Pel que fa als pacients amb estenosi carotídia simptomàtica es recomana la realització de la teràpia de revascularització, angioplàstia o endarterectomia, el més aviat possible tenint en compte que a partir de les dues primeres setmanes de seguiment el benefici de la teràpia decau significativament (52).

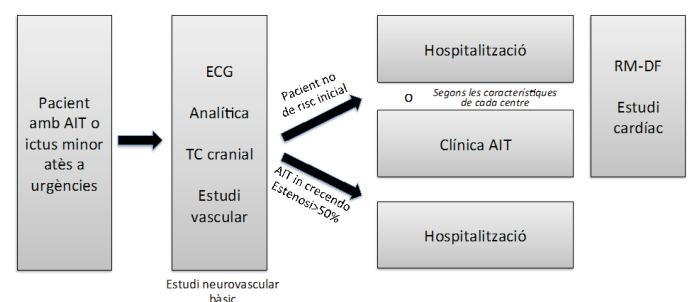
Per a situacions especials com ara la síndrome d'alerta capsular (53), consistent en episodis transitoris repetits de

simptomatologia llacunar no hi ha una recomanació clara per manca d'assajos clínics. Un recent estudi multicèntric retrospectiu que va incloure 42 pacients amb aquesta síndrome reportà una bona evolució en 39 casos. Fins a un de cada 3 pacients va rebre tractament fibrinolític amb seguretat (54).

Recomanacions

- Tots els pacients amb AIT es beneficien d'una Neuroimatge precoç (<24hores). Recomanació IA.
 - Els pacients amb AIT es beneficien d'una avaluació vascular precoç (<48 hores). Recomanació IA.
 - És segur avaluar els pacients amb AIT en clíniques d'AIT. Recomanació IA.
 - Els pacients amb AIT d'etiologia no cardioembòlica es beneficien de rebre doble antiagregació durant un període curs de 21-30 dies i posteriorment AAS. Recomanació IB.
- Els pacients amb AIT d'etiologia ateroscleròtica per estenosi >50% es beneficien de rebre doble antiagregació durant un període curs de 21-30 dies i posteriorment AAS. Recomanació III A.
- Es recomana la revascularització amb angioplàstia o endarterectomia de forma precoç (<14 dies) en els casos d'AIT d'etiologia ateroscleròtica per estenosi >50%. Recomanació IA.
 - La RM que inclou DWI és recomanable fer-la en pacients amb AIT perquè aporta informació diagnòstica, etiològica i pronòstica. Recomanació IIIA.

Figura. Recomanacions de maneig dels pacients amb AIT





Taules

	Escala ABCD2 (15)	Escala ABCD2I (34)	Escala ABCD3I (36)
Edat > 60 anys	1 punt	1 punt	1 punt
PA > 140/90 mmHg o antecedent Hipertensió arterial	1 punt	1 punt	1 punt
Dèficit motor	2 punts	2 punts	2 punts
Alteració del llenguatge sense dèficit motor	1 punt	1 punt	1 punt
Durada >= 60 minuts	2 punts	2 punts	2 punts
Durada 10-60 minuts	1 punt	1 punt	1 punt
Diabetes mellitus	1 punt	1 punt	1 punt
Episodi múltiple	-	-	2 punts
Estenosi carotídia > 50%	-	-	2 punts
Lesió aguda en neuroimatge	-	3 punts	2 punts
Rang	0-7	0-10	0-13

Bibliografia

1. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2006;37:425-9.
2. Fisher CM. Transient ischemic attacks. *N Engl J Med* 2002;347:1642-3.
3. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: Time window for prevention is very short. *Neurology* 2005;64:817-20.
4. Acheson J, Hutchinson EC. Observations on the Natural History of Transient Cerebral Ischaemia. *Lancet* 1964;2:871-4.
5. Fisher CM. Intermittent cerebral ischemia. In: Wright IS, Millikan CH, eds. *Cerebral vascular disease*. New York: Grune & Stratton, . 1958.
6. Dutta D, Bowen E, Foy C. Four-year follow-up of transient ischemic attacks, strokes, and mimics: a retrospective transient ischemic attack clinic cohort study. *Stroke* 2015;46:1227-32.
7. Tarnutzer AA, Lee SH, Robinson KA, Wang Z, Edlow JA, Newman-Toker DE. ED misdiagnosis of cerebrovascular events in the era of modern neuroimaging: A meta-analysis. *Neurology* 2017;88:1468-77.
8. Dawson J, Lamb KE, Quinn TJ, et al. A recognition tool for transient ischaemic attack. *QJM* 2009;102:43-9.
9. Dutta D. Diagnosis of TIA (DOT) score--design and validation of a new clinical diagnostic tool for transient ischaemic attack. *BMC neurology* 2016;16:20.
10. Goldstein LB, Simel DL. Is This Patient Having a Stroke? *JAMA* 2005;293:2391-402.



11. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284:2901-6.
12. Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007;6:1063-72.
13. Wu CM, McLaughlin K, Lorenzetti DL, Hill MD, Manns BJ, Ghali WA. Early risk of stroke after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007;167:2417-22.
14. Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Ribo M, Alvarez-Sabin J. Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to etiologic subtypes. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2007;38:3225-9.
15. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* 2007;369:283-92.
16. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005;366:29-36.
17. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley PC. Patients With Transient Ischemic Attack With ABCD2 <4 Can Have Similar 90-Day Stroke Risk as Patients With Transient Ischemic Attack With ABCD2 >=4. *Stroke* 2012;43:863-5.
18. Wardlaw JM, Brazzelli M, Chappell FM, et al. ABCD2 score and secondary stroke prevention: meta-analysis and effect per 1,000 patients triaged. *Neurology* 2015;85:373-80.
19. Purroy F, Jimenez Caballero PE, Gorospe A, et al. Prediction of early stroke recurrence in transient ischemic attack patients from the PROMAPA study: a comparison of prognostic risk scores. *Cerebrovascular diseases* 2012;33:182-9.
20. Purroy F, Jimenez Caballero PE, Gorospe A, et al. Recurrent transient ischaemic attack and early risk of stroke: data from the PROMAPA study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2013;84:596-603.
21. Ois A, Gomis M, Rodriguez-Campello A, et al. Factors associated with a high risk of recurrence in patients with transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke* 2008;39:1717-21.
22. Purroy F, Begue R, Quilez A, et al. Diagnostic lessons of recurrence pattern after transient ischemic attacks. *Med Clin (Barc)* 2009;133:283-9.
23. Purroy F, Montaner J, Delgado P, et al. [Usefulness of urgent combined carotid/transcranial ultrasound testing in early prognosis of TIA patients]. *Medicina clinica* 2006;126:647-50.
24. Meseguer E, Lavalley PC, Mazighi M, et al. Yield of systematic transcranial Doppler in patients with transient ischemic attack. *Ann Neurol* 2010;68:9-17.
25. Poisson SN, Nguyen-Huynh MN, Johnston SC, Furie KL, Lev MH, Smith WS. Intracranial large vessel occlusion as a predictor of decline in functional status after transient ischemic attack. *Stroke* 2011;42:44-7.



26. Amarenco P, Lavallee PC, Labreuche J, et al. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *N Engl J Med* 2016;374:1533-42.
27. Purroy F, Montaner J, Rovira A, Delgado P, Quintana M, Alvarez-Sabin J. Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2004;35:2313-9.
28. Brazzelli M, Chappell F, Miranda H, et al. Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischaemic attack. *Ann Neurol* 2014;75:67-76.
29. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, 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.
30. Yaghi S, Rostanski SK, Boehme AK, et al. Imaging Parameters and Recurrent Cerebrovascular Events in Patients With Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *JAMA neurology* 2016.
31. Coutts SB, Modi J, Patel SK, Demchuk AM, Goyal M, Hill MD. CT/CT Angiography and MRI Findings Predict Recurrent Stroke After Transient Ischemic Attack and Minor Stroke: Results of the Prospective CATCH Study. *Stroke* 2012;43:1013-7.
32. Douglas VC, Johnston CM, Elkins J, Sidney S, Gress DR, Johnston SC. Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack. *Stroke* 2003;34:2894-99.
33. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478-85.
34. Giles MF, Albers GW, Amarenco P, et al. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue- vs time-defined TIA: a multicenter study. *Neurology* 2011;77:1222-8.
35. Purroy F, Begue R, Gil MI, et al. Patterns of diffusion-weighted magnetic resonance imaging associated with etiology improve the accuracy of prognosis after transient ischaemic attack. *European journal of neurology* 2011;18:121-8.
36. Merwick A, Albers GW, Amarenco P, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD(2) score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study. *The Lancet Neurology* 2010;9:1060-9.
37. Kelly PJ, Albers GW, Chatzikonstantinou A, et al. Validation and comparison of imaging-based scores for prediction of early stroke risk after transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual-patient data from cohort studies. *The Lancet Neurology* 2016;15:1238-47.
38. Purroy F, Jimenez-Caballero PE, Mauri-Capdevila G, et al. Predictive value of brain and vascular imaging including intracranial vessels in transient ischaemic attack patients: external validation of the ABCD3-I score. *European journal of neurology* 2013;20:1088-93.



39. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *The Lancet Neurology* 2007;6:953-60.
40. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *The Lancet* 2007;370:1432-42.
41. Amarenco P. Not All Patients Should Be Admitted to the Hospital for Observation After a Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2012;43:1448-9.
42. Cucchiara BL, Kasner SE. All Patients Should Be Admitted to the Hospital After a Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2012;43:1446-7.
43. Olivot J-M, Wolford C, Castle J, et al. TWO ACES: Transient Ischemic Attack Work-Up as Outpatient Assessment of Clinical Evaluation and Safety. *Stroke* 2011;42:1839-43.
44. Martinez-Martinez MM, Martinez-Sanchez P, Fuentes B, et al. Transient ischaemic attacks clinics provide equivalent and more efficient care than early in-hospital assessment. *Eur J Neurol* 2013;20:338-43.
45. Valls J, Peiro-Chamarro M, Cambray S, Molina-Seguin J, Benabdelhak I, Purroy F. A Current Estimation of the Early Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Intervention Studies. *Cerebrovascular diseases* 2017;43:90-8.
46. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, Eliasziw M, Demchuk AM, Buchan AM. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *The Lancet Neurology* 2007;6:961-9.
47. Easton JD, Aunes M, Albers GW, et al. Risk for Major Bleeding in Patients Receiving Ticagrelor Compared With Aspirin After Transient Ischemic Attack or Acute Ischemic Stroke in the SOCRATES Study (Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated With Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes). *Circulation* 2017;136:907-16.
48. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018;379:215-25.
49. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine* 2013;369:11-9.
50. Kelly PJ, Murphy S, Coveney S, et al. Anti-inflammatory approaches to ischaemic stroke prevention. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2017.
51. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European heart journal* 2016.



52. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915-24.
53. Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, Hurley S, Bladin PF. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features. *Neurology* 1993;43:957-62.
54. Camps-Renom P, Delgado-Mederos R, Martinez-Domeno A, et al. Clinical characteristics and outcome of the capsular warning syndrome: a multicenter study. *Int J Stroke* 2015;10:571-5.



4.

Hemorràgia intracranial (HIC)

1. Definició, epidemiologia i pronòstic

L'hemorràgia intracerebral (HIC) es defineix com el sagnat espontani secundari a la ruptura d'un vas cerebral intraparenquimatós.

L'HIC espontània és la segona causa més freqüent d'ictus en la població general per darrera de l'ictus isquèmic, representant entre un 10-15% del total, i és la primera causa d'ictus en la població menor de 40 anys. Alguns dels factors de risc que s'han associat amb l'HIC són la hipertensió arterial (HTA), l'edat, el sexe masculí, el consum d'alcohol i drogues com la cocaïna. De tots ells, la HTA és el més important, essent la causa de fins el 70% de totes les HIC. En diferents estudis s'ha trobat una relació inversa entre els nivells de colesterol-LDL i el risc de presentar una HIC, especialment les de localització subcortical o d'etiologia hipertensiva.

La incidència a nivell mundial és de 10-20 casos per cada 100.000 habitants/any, essent a Espanya molt similar, al voltant de 15 casos per 100.000 habitants/any.

Existeix una incidència d'aquesta patologia superior en països en vies de desenvolupament que en països desenvolupats (22 vs. 10 casos per cada 100.000 habitants), havent-se reduït en els últims anys, en el segon grup, un 8%, però augmentant en països en vies de desenvolupament un 22%. A més a més, segons una revisió que va incloure treballs publicats des de 1980 a 2008, l'afectació és diferent segons la raça. Així, l'asiàtica és la que major incidència presenta, seguida de la raça negra, la caucàsica i la hispana, amb 51,8, 24,2, 22,9 y 19,6 casos per cada 100.000 habitants, respectivament.

És una patologia que afecta generalment més a homes que a dones, per a tots els grups d'edat i presenta major incidència

en aquells individus amb major edat, essent de 176,3 casos per cada 100.000 habitants en el grup de 75-94 anys i de 5,9 en el grup de 35-54 anys.

Entre el 30 i el 50% dels pacients moren durant el primer mes després de la HIC. La meitat dels quals ho fan durant els primers dos dies i únicament el 20% viuen de forma independent als 6 mesos. Els factors predictors de mal pronòstic més importants són l'edat, la situació neurològica a l'ingrés, el volum de l'hematoma a l'ingrés, el creixement de l'hematoma i la presència de sang intraventricular.

Maneig diagnòstic a urgències

L'HIC és una emergència mèdica i aquest aspecte ha d'estar present des de l'atenció prehospitalària del pacient. El diagnòstic i tractament precoç és fonamentalment per disminuir la morbimortalitat d'aquests pacients, donat que fins el 20% presenten una davallada de l'escala Glasgow de 2 o més punts, des de l'atenció sanitària prehospitalària i la realitzada al servei d'emergències. A més a més, entre el 15 i el 23% continuen presentant una davallada neurològica en les primeres hores des de l'arribada a l'hospital.

L'atenció prehospitalària és la mateixa que la de l'ictus isquèmic, donat que no és possible diferenciar ambdues identitats sense una prova de neuroimatge, tot i que signes i símptomes com el baix nivell de consciència, l'agitació, la pressió arterial sistòlica superior a 220 mmHg, els vòmits, la cefalea, els canvis pupil·lars (fonamentalment la midriasi) i la davallada neurològica durant les primeres 3 hores des del començament dels símptomes, són més freqüents a l'inici de l'HIC.

L'objectiu primari consistirà en assegurar el suport ventilatori i cardiovascular correctes i derivar al pacient al centre més proper i adequat per a l'atenció de pacients amb sospita d'ictus agut. Es determinarà la pressió arterial, freqüència cardíaca, saturació d'oxigen i glicèmia capil·lar. Tanmateix, el personal d'emergències mèdiques obtindrà les dades necessàries de la història mèdica del pacient, tals com l'hora d'inici de la focalitat neurològica, antecedents patològics, medicació concomitant i situació funcional prèvia del pacient, així com la situació neurològica del pacient avaluada mitjançant l'escala RACE,



que es proporcionarà al neuròleg de guàrdia.

A l'arribada a urgències, es realitzarà de nou la presa de constants, es realitzarà l'anamnesi a la família i al pacient, si és possible i es realitzarà l'exploració neurològica. L'escala més àmpliament acceptada per la valoració neurològica de l'HIC és la NIHSS, tot i que usualment aquests pacients presenten baix nivell de consciència i aquests fet pot disminuir la utilitat de la NIHSS. Per aquest motiu, s'han desenvolupat escales específiques per l'HIC com la ICH score (ANNEX 1).

Un cop estabilitzat el pacient i havent aconseguit canalitzar una via venosa, mitjançant la qual es realitza un estudi analític (amb hemograma, coagulació i bioquímica bàsica amb ionograma i funció renal), una presa de constants vitals (pressió arterial, freqüència cardíaca, temperatura i saturació d'O₂) i assegurat la via aèria en cas de compromís de la mateixa, es realitzarà un estudi de neuroimatge, TC o RM cerebral. Preferentment es realitzarà un TC de crani per tenir una millor disponibilitat que la RM a Urgències, un temps d'adquisició de les imatges inferior i una interpretació més senzilla de les mateixes, tot i que aquest aspecte quedarà en mans del metge responsable en funció del tipus de pacient. Les guies de pràctica clínica internacionals accepten l'ús tant del TC com de la RM pel diagnòstic de l'HIC en fase aguda.

A la pràctica clínica, en la majoria de centres amb atenció a pacients amb ictus, es reserva l'ús de la RM per l'estudi etiològic de l'HIC i la detecció de "microsagnats" (presentes en entitats com l'HIC d'etiologia hipertensiva i l'angiopatia amiloide cerebral).

També es realitzarà un electrocardiograma, radiografia de tòrax i determinació de tòxics en orina.

Quan es confirmi el diagnòstic d'HIC es traslladarà el més aviat possible al pacient a una Unitat d'ictus o a una unitat de neurocrítics. S'iniciarà el tractament de forma precoç mentre el pacient estigui esperant l'adjudicació d'un llit, especialment la reversió de l'anticoagulació si el pacient rebia anticoagulants i la reducció de la pressió arterial.

TC

La sang mitjançant TC es detecta típicament com una lesió

hiperdensa, tot i que en casos d'anèmia severa o alteracions de la coagulació, es pot visualitzar com isodensa, dificultant el seu diagnòstic.

En les primeres 3 hores de l'HIC, del 28% al 38% del pacients amb HIC presenten un creixement rellevant de l'HIC (CRH, definit com un augment del 33% del volum inicial d'hematoma).

L'angioTC ha demostrat ser una tècnica de neuroimatge útil en la fase hiperaguda de l'HIC, pel valor del "spot sign" com factor predictor de CRH i per la detecció de possibles lesions subjacents (tumors, aneurismes, malformacions arteriovenoses...).

El "spot sign" es defineix com aquella extravasació de contrast en fase arterial, localitzada a l'interior d'una HIC aguda. A la taula 1 es recullen els criteris per definir un "spot sign".

Taula 1. Modificada d'Almandoz et al.

Criteris de Spot Sign
≥ 1 focus de contrast a l'interior de l'hematoma
Atenuació ≥ 120 Unitats Hounsfield
Discontinuitat amb respecte la vasculatura adjacent a l'HIC
Qualsevol mida i morfologia

Extravasació de contrast

Des del 1999 son molts els treballs publicats que han estudiat l'EC objectivada mitjançant angioTC en la fase hiperaguda de l'HIC, en canvi l'experiència amb angioRM es molt més limitada. L'EC és un factor independent de major mortalitat intra i extrahospitalària, pitjor evolució clínica, pitjor pronòstic funcional i creixement del volum de l'hematoma.

Actualment, l'EC avaluada mitjançant angioTC, es considera la tècnica d'elecció per la pràctica clínica habitual, per identificar els pacients amb risc de presentar un CRH i per tant una davallada clínica. El seu rendiment augmenta en fases precoces de l'HIC (primeres 6 hores) i en estudis post-contrast, donat que el nombre i volum dels "spot signs" incrementa amb temps majors d'adquisició (fins a 60 segons).

RM

L'HIC té una aparença heterogènia en RM. És la tècnica d'elecció



per determinar l'edat de l'hematoma i ajuda a identificar lesions associades a més a més d'orientar en l'etiologia de l'HIC.

En RM l' HIC té una aparença variable segons els temps d'evolució determinada per la degradació seqüencial de l'hemoglobina, per les propietats paramagnètiques dels seus productes de degradació i per altres factors com la concentració d'oxigen tissular.

Les seqüències de RM més utilitzades pel diagnòstic de l'HIC són el gradient echo i la imatge per susceptibilitat magnètica (SWI). Ambdues tenen la mateixa sensibilitat que el TC pel diagnòstic de l' HIC en la fase aguda, però en canvi, són més sensibles per a detectar "microbleeds" i caracteritzar l'HIC en fases tardanes.

La SWI està ponderada en T2 amb característiques diferencials al T2 gradient i ha demostrat una sensibilitat fins a 3 vegades superior a les seqüències clàssiques RM en la detecció de lesions focals hemorràgiques (cavernomes, microsagnats associats a angiopatia hipertensiva, angiopatia amiloide i fins i tot secundàries a lesions hemorràgiques.

L'angioRM i l'angioTC cerebrals són útils per l' estudi de lesions vasculars subjacents a l'hematoma, com malformacions arteriovenoses, aneurismes, fístules arteriovenoses, trombosi venoses cerebrals i tumors.

Angiografia Cerebral Convencional

L'Angiografia Cerebral Convencional (ACC) és una prova de neuroimatge invasiva de gran interès en l'estudi etiològic de l'HIC, no tractant-se d'una eina útil en el diagnòstic inicial d'aquesta malaltia. Segons les series publicades, en pacients seleccionats, l'ACC pot evidenciar patologia vascular cerebral en la meitat de les HIC lobars, en un 65% de les hemorràgies intraventriculars i en un 33% de les cerebel·loides.

Les guies internacionals recomanen la realització de l'ACC en pacients amb sospita de patologia vascular subjacent a l'hematoma i en aquells casos d'etiologia desconeguda amb estudi de neuroimatge no invasiu (angioTC i/o angioRM) negatiu.

Recomanacions en el diagnòstic

- Es recomana l'ús d'escala específiques en l'atenció inicial de pacients amb HIC, com són la NIHSS i l'ICH score (Classe I; Nivell de Evidència B).
- Es recomana la realització d'una neuroimatge (TC o RM) per diferenciar l'ictus isquèmic de l'HIC (Classe I; Nivell d'Evidència A).
- S'ha de considerar la realització de l'angioTC, mitjançant el "spot sign", com una eina útil per identificar pacients en risc de desenvolupar un creixement de l'hematoma (Classe IIb; Nivell d'Evidència B).
- El TC i les seqüències T2 echo i SWI tenen la mateixa sensibilitat per la detecció d'una HIC aguda. En canvi, la SWI és la que ofereix major informació per l'estudi de microsagnats o "microbleeds" i altres lesions hemorràgiques focals.
- Es recomana la realització d'una ACC en pacients amb HIC d'etiologia no aclarida (Classe IIa; Nivell d'Evidència C).



2. Maneig terapèutic en fase aguda

El maneig terapèutic de l'HIC inclou els següents punts:

- Tractament general.
- Tractament específic.
- Tractament de les complicacions neurològiques.
- Tractament quirúrgic.
- Rehabilitació precoç.
- Prevenió de recurrències.

Tractament general

El tractament general es basa en:

1. Estabilització de la via aèria, de la respiració i la circulació

S'indicarà la intubació endotraqueal davant una puntuació en l'escala de Glasgow < 8. La intubació ha de ser realitzada per personal experimentat i es recomana realitzar-la després de l'administració de fàrmacs que bloquegin el reflex tussígen per a evitar un augment de la pressió intracranial secundari a la intubació.

2. Ingress a una Unitat d'Ictus o una unitat de neurocrítics (Classe I; nivell d'evidència B), amb monitoratge continu de constants vitals, atenció mèdica multidisciplinària i infermeria especialitzada en l'atenció de pacients neurològics

El tractament de pacients amb HIC en Unitats d'Ictus ha demostrat la seva superioritat respecte a l'ingrés en una altra tipus d'unitats tant en reducció de mort o institucionalització a 3 mesos (41,2% vs. 60%; OR (95% CI), 0,56 (0,50 to 0,61) com de mort o dependència a 3 mesos (59,2% vs. 75,3%; OR (95% CI), 0,59 (0,53 to 0,67)). Ingressar en una Unitat d'Ictus incrementa les possibilitats de supervivència i de millor pronòstic funcional en un 64%, amb una NNT de 6, un benefici superior fins i tot a l'observat en pacients amb ictus isquèmic¹⁻².

Es realitzarà també el monitoratge neurològic amb escales estandarditzades (Classe I, nivell d'evidència B). Les escales més utilitzades són l'escala canadense, escala NIHSS, escala de Glasgow i l'escala ICH score.

Els pacients han de romandre a la Unitat d'Ictus durant almenys 72 hores, període en que tenen lloc la majoria de complicacions agudes, o mentre es trobi inestable.

La taula 2 recull la pauta habitual de monitoratge semiintensiu en una Unitat d'Ictus.

Taula 2. Monitoratge continu en Unitat d'Ictus

- Repòs absolut en el moment d'ingrés.
- Capçalera a 30°.
- Monitoratge de tensió arterial de manera no invasiva, cada hora durant les primeres 24 hores, i posteriorment cada 4 hores durant almenys les primeres 72 hores.
- Monitoratge continu de saturació d'oxigen per pulsoximetria i freqüència respiratòria.
- Monitoratge cardíac continu.
- Temperatura timpànica cada 4 hores durant les primeres 48 hores, i cada 8 hores durant els dies següents fins al trasllat a un llit de cures ordinàries.
- Test de disfàgia a l'ingrés i control evolutiu segons situació clínica. Si hi ha disfàgia moderada o greu no s'administrarà nutrició oral ni enteral fins passades les primeres 24 hores de l'ingrés hospitalari. Si persisteix a les 24 hores, s'iniciarà nutrició enteral.
- Si el pacient presenta vòmits alimentaris i / o disminució del nivell de consciència, es col·locarà una sonda nasogàstrica llastada nº 8 French amb aspiració amb extrem en duodè o jejú.
- Glucèmia capil·lar cada 6 hores durant les primeres 24 hores i evolutiu segons resultats.
- Monitoratge neurològic tant pel personal d'infermeria com pel neuròleg responsable de la unitat. S'utilitzaran l'escala Canadense (infermeria), NIHSS i EG. L'escala canadense i EG s'avaluaran cada 4 hores durant les primeres 48 hores i cada 8 hores durant el tercer dia. L'escala NIHSS s'avaluarà cada 12 hores o sempre que es detecti / sospiti deteriorament neurològic per infermeria.

3. Tractament de la pressió arterial

Els pacients amb HIC presenten freqüentment xifres elevades de pressió arterial per diversos motius entre els quals estres, dolor, retenció urinària, augment de la pressió intracranial i mal control previ de la pressió arterial. La hipertensió arterial sistòlica s'ha associat a major creixement de l'hematoma, deteriorament neurològic i mortalitat en pacients amb HIC. Els estudis més recents no han mostrat evidència d'isquèmia rellevant en l'àrea perihematoma i els darrers assaigs clínics han evidenciat que el tractament agressiu de la pressió arterial sistòlica (< 140 mmHg) en pacients amb HIC és segur (Classe I; nivell d'evidència A) i pot ser efectiu per millorar el pronòstic funcional dels pacients (Classe IIa; nivell d'evidència



B) respecte al tractament convencional de la pressió arterial. Per aquests motius, actualment es recomana reduir la pressió arterial sistòlica < 140 mmHg de forma precoç, amb els fàrmacs habituals (labetalol, urapidil...). En pacients amb TAS > 220 mmHg és recomanable la utilització de fàrmacs en infusió intravenosa continua amb monitoratge freqüent de la pressió arterial (Classe IIb; nivell d'evidència C).

4. Aconseguir normoglicèmia

La hiperglicèmia a l'ingrés augmenta el risc de mortalitat i mal pronòstic funcional en pacients amb HIC. Actualment el maneig òptim de la hiperglicèmia està per esclarir perquè estudis amb infusió d'insulina endovenosa han mostrat millores del pronòstic en pacients crítics quirúrgics però estudis recents han mostrat un increment en la incidència d'episodis sistèmics i cerebrals amb un major risc de mortalitat. Es recomana monitoritzar els nivells de glicèmia i evitar tant la hiper com la hipoglicèmia (Classe I; nivell d'evidència C).

5. Maneig de la temperatura

La febre és freqüent en pacients amb HIC, especialment quan existeix invasió ventricular. La febre s'ha associat a creixement de l'hematoma i pitjor pronòstic dels pacients amb HIC. Estudis preliminars en animals i humans han suggerit que la hipotèrmia pot reduir l'hematoma perihematoma però el manteniment de la normotèrmia no ha demostrat clarament un benefici en el pronòstic d'aquests pacients. Actualment es considera que el tractament de la hipertèrmia en l'HIC pot ser raonable (Classe IIb; nivell d'evidència C).

6. Prevenció de la trombosi venosa profunda i tromboembolisme pulmonar

Els pacients amb HIC tenen un alt risc de malaltia tromboembòlica, especialment dones i pacients de raça negra. Es recomana la utilització de dispositius de compressió pneumàtica intermitent a l'ingrés per a prevenir la trombosi venosa profunda (Classe I; nivell d'evidència A). El tractament amb heparines de baix pes molecular a dosis profilàctiques es pot iniciar un cop demostrada l'estabilització radiològica de l'hematoma, generalment a partir del segon dia d'evolució (Classe IIb; nivell d'evidència B). En pacients amb HIC que presenten trombosi venosa profunda o tromboembolisme pulmonar es pot considerar l'anticoagulació sistèmica o la col·locació d'un filtre de vena cava inferior, en funció del

temps transcorregut des de l'inici de l'hemorràgia, l'estabilitat del volum de l'hematoma, la causa de l'hemorràgia o les condicions generals del pacient (Classe IIa; nivell d'evidència C).

7. Valoració de la disfàgia

La disfàgia i aspiració són els factors de risc més importants per l'adquisició d'una pneumònia. Per aquest motiu es recomana realitzar el test de disfàgia a tots els pacients previ a l'inici de la ingesta oral (Classe I, nivell d'evidència B).

Tractament específic

Actualment no existeix un tractament farmacològic específic per l'HIC. En els pacients amb HIC associada a alteracions hemostàtiques s'haurà, però, de revertir l'alteració en la coagulació, sempre que sigui possible, de forma urgent.

En pacients amb HIC i tractament amb heparina sòdica, se suspendrà el tractament amb heparina i es revertirà el seu efecte amb sulfat de protamina a dosis d'1 mg per 100 U d'heparina (amb un màxim de dosis de 50 mg) (Classe IIb; nivell d'evidència C). En pacients amb HIC associada a l'ús d'heparines de baix pes molecular, es pot utilitzar la mateixa dosi però s'ha de tenir en compte que la reversió pot ser incompleta.

En els pacients amb HIC i anticoagulants orals vitamina-K dependents s'haurà de suspendre el tractament anticoagulant, revertir-ho i rebre tractament amb vitamina K (Classe I, nivell d'evidència C). El complex protrombínic reverteix més ràpidament l'efecte anticoagulant pel que es recomana utilitzar-lo per sobre del plasma fresc (Classe IIb; nivell d'evidència B). Per tant, es recomanarà suspendre el tractament amb acenocumarol o warfarina, i si INR > 1.4 afegir vitamina K 10 mg+complex protrombínic a dosis de 25U/Kg de pes. Als 15-30 minuts es recomana realitzar una nova determinació d'INR i si continua essent > 1.4 afegir un nou vial de 500 U de complex protrombínic.

En els pacients amb HIC associada a l'ús d'anticoagulants d'acció directa, es valorarà la vida mitja del fàrmac. En el cas de HIC associada a dabigatran s'administrarà idarucizumab 5 g (dos vials de 2,5 g separats no més de 15 minuts entre ambdues dosis). En el cas que no es conegui si el pacient ha



pres el fàrmac o a quina hora, si és possible es realitzarà la determinació del temps de trombina diluïda, que si és normal, no caldrà administrar l'antídote.

En el cas d'HIC associada a rivaroxaban, apixaban o edoxaban es valorarà l'administració de complex protrombínic a dosis de 25 UI/Kg, a l'espera de disposar dels antídotes específics que estan en fase d'assaig clínic. En el cas que no es conegui si el pacient ha pres el fàrmac o a quina hora, si és possible es realitzarà la determinació del test específic anti-factor Xa que si és normal, no caldrà administrar l'antídote.

Tractament de les complicacions neurològiques

Crisis epilèptiques

La freqüència de crisis surant la primera setmana de l'HIC pot arribar a ser del 16%, preferentment en hemorràgies de localització lobar. El tractament antiepilèptic profilàctic no ha demostrat ser beneficiós i per tant, no es recomana (Classe III; nivell d'evidència B) però la presència de crisis comicials ha de ser tractada amb fàrmacs antiepilèptics (Classe I; nivell d'evidència A).

Hipertensió intracranial (HTI)

Els pacients amb HIC sovint presenten HTI, que pot ser degut al creixement de l'hematoma, edema o la presència d'hidrocefàlia. Tot i que existeixen pocs estudis que indiquin el maneig de la HTI en l'HIC, pel maneig de la HTI es recomana un escalat del tractament, que inclou mesures bàsiques com són:

- Elevació del capçal a 30°.
- Mantenir el cap en posició centrada.
- Afegir analgèsia per tal d'evitar el dolor.
- Tractar la febre, la hipertensió i l'agitació.
- Afegir antiàcids per tal d'evitar l'úlçera gàstrica.

La utilitat del monitoratge invasiu de la pressió intracranial (PIC) no està demostrada en estudis randomitzats i la col·locació d'un sensor de PIC té una taxa d'infeccions entre el 3 i 4% i de complicacions hemorràgiques entre el 2 i 3%.

Es recomana el monitoratge de la PIC i el seu tractament en pacients amb GCS \leq 8, o bé amb evidència clínic herniària transtentorial, hemorràgia intraventricular significativa o

hidrocefàlia, així com en pacients intubats amb ventilació mecànica. Es recomana mantenir una pressió de perfusió cerebral entre 50 i 70 mmHg (Classe IIb; nivell d'evidència C).

El tractament específic i agressiu de la HTI inclou:

- Osmoteràpia, preferentment amb manitol al 20% o sèrum salí hipertònic.
- Drenatge ventricular en casos d'hidrocefàlia i deteriorament neurològic.
- Hiperventilació controlada transitòria.
- Descompressió quirúrgica amb evacuació de l'hematoma o craniectomia descompressiva.
- Inducció del coma barbitúric.

El tractament amb corticoides no s'ha d'utilitzar (Classe III; nivell d'evidència B).

Tractament quirúrgic

No estan ben definides les indicacions de cirurgia en hematomes cerebrals. En general, el seu benefici és marginal i el risc de iatrogènia molt elevat.

L'única situació en què el tractament quirúrgic ha demostrat superioritat respecte a tractament mèdic és en l'hemorràgia cerebel·losa de més de 3 cm de diàmetre o aquelles de menor grandària però amb compressió del tronc cerebral o hidrocefàlia. En aquests casos, NO es recomana la implantació d'un drenatge ventricular sense evacuació de l'hemorràgia.

En l'assaig clínic STICH es va observar una tendència no significativa del tractament quirúrgic en els pacients amb un hematoma lobar localitzat a menys d'1 cm de l'escorça cerebral i una puntuació en la EG entre 9 i 12.

La cirurgia està actualment contraindicada en la resta de situacions clíniques, com hemorràgies localitzades a més d'1 cm de l'escorça cerebral o amb una EG \leq 8, hematomes profunds afectant ganglis basals o hemorràgia cerebel·losa de menys de 3 cm sense compressió del tronc cerebral ni hidrocefàlia.

En hematomes supratentorials tampoc està ben definida la tècnica quirúrgica que s'ha d'utilitzar, al no haver aconseguit



diferències significatives en supervivència i/o independència en comparar la realització de craniotomia amb descompressió amb evacuació de l'hemorràgia mitjançant tècniques menys invasives com cirurgia guiada amb esterotàxia combinada amb trombòlisi local o aspiració endoscòpica.

En l'hemorràgia intraventricular, els estudis de tractament són escassos. S'han utilitzat drenatges o sistemes permanents de derivació per al tractament del deteriorament neurològic secundari a la hidrocefàlia.

La col·locació d'un catèter ventricular de drenatge està limitada per la dificultat a mantenir la permeabilitat del catèter. S'han realitzat nombrosos estudis amb administració d'agents fibrinolítics amb resultats no conclouents. Actualment es considera un tractament en fase d'investigació.

La craniectomia descompressiva pot millorar el pronòstic de pacients seleccionats, amb HTI i efecte massa secundari a l'hematoma.

Recomanacions de tractament mèdic

- El maneig dels pacients amb una HIC s'ha de realitzar en una Unitat d'Ictus o una unitat de neurocrítics (Classe I; nivell d'evidència B).
- El tractament agressiu de la pressió arterial sistòlica (< 140 mmHg) en pacients amb HIC és segur (Classe I; nivell d'evidència A) i pot ser efectiu per millorar el pronòstic funcional dels pacients (Classe IIa; nivell d'evidència B) respecte al tractament convencional de la pressió arterial.
- Es recomana la utilització de dispositius de compressió pneumàtica intermitent a l'ingrés per a prevenir la trombosi venosa profunda (Classe I; nivell d'evidència A).
- Es recomana realitzar el test de disfàgia a tots els pacients previ a l'inici de la ingesta oral (Classe I, nivell d'evidència B).
- En els pacients amb HIC i anticoagulants orals vitamina-K dependents s'haurà de suspendre el tractament anticoagulant, revertir-ho i rebre tractament amb vitamina K (Classe I, nivell d'evidència C).
- El tractament antiepilèptic profilàctic no ha demostrat ser beneficiós i per tant, no es recomana (Classe III; nivell

d'evidència B) però la presència de crisis comicials ha de ser tractada amb fàrmacs antiepilèptics (Classe I; nivell d'evidència A).

- Tots els pacients amb HIC han de rebre tractament rehabilitador multidisciplinari (Classe I; nivell d'evidència A).

Recomanacions de tractament quirúrgic

- Està indicada la craniotomia descompressiva en hemorràgia cerebel·losa >3 cm amb deteriorament neurològic i/o compressió del tronc cerebral o hidrocefàlia (nivell d'evidència 1, grau de recomanació B).
- No es recomana el drenatge ventricular en substitució de craniotomia (nivell d'evidència 3, grau de recomanació C).
- S'ha de considerar en hematoma lobar de més de 30 ml de volum, localitzat a menys d'1 cm de l'escorça cerebral amb deteriorament neurològic (EG 8-12) (nivell d'evidència 2b, grau de recomanació B).
- Està contraindicat en hemorràgies profundes (nivell d'evidència 2, grau de recomanació B).
- No existeixen dades suficients per recomanar tècniques quirúrgiques mínimament invasives com cirurgia estereotàxica amb evacuació de l'hemorràgia (nivell d'evidència 2b, grau de recomanació B).
- La craniectomia descompressiva, amb o sense evacuació de l'hematoma pot reduir la mortalitat de pacients amb HIC supratentorial en coma, grans volums de l'hematoma amb desplaçament significatiu de la línia mitja o HIC refractària al tractament mèdic (Classe IIb; nivell d'evidència C).



3. Estudi etiològic de l'hemorràgia cerebral

L'estudi etiològic de l'hemorràgia cerebral (HIC) espontània va dirigit a trobar la causa subjacent i així disminuir al màxim possible la progressió i/o recidiva de la hemorràgia.

L'avaluació d'un pacient amb hemorràgia cerebral s'inicia amb la història clínica que haurà de recollir la presència d'antecedents familiars d'ictus o malformacions vasculars intracranials, i hàbits tòxics (alcohol, tabac i drogues simpaticomimètiques). S'ha d'interrogar per antecedents personals d'hipertensió arterial, malalties sistèmiques (vasculitis, tumors i malalties hematològiques), malalties neurològiques (crisis epilèptiques, migranya i estat neuropsicològic previ), antecedents d'hemorràgia en altres localitzacions (diàtesi hemorràgica) i fàrmacs (antiagregants, anticoagulants, anorexígens, descongestionants nasals). Posteriorment, en l'exploració general es buscaran signes de malalties sistèmiques, o bé d'hipertensió arterial. L'examen del fons d'ull pot mostrar signes de retinopatia hipertensiva o hemorràgies subhialoideas o angiomes retinians associats a malformacions vasculars. Es finalitzarà amb l'exploració neurològica. A l'ingrés s'han de determinar la pressió arterial, la temperatura i la saturació d'oxigen mitjançant pulsioximetria.

Les proves complementàries inclouen proves de laboratori (hemograma, coagulació, funció hepàtica i renal, glicèmia, ionograma i presència de tòxics en orina), electrocardiograma i radiografia de tòrax, que ens ajudaran en el diagnòstic d'hipertensió prèviament no coneguda o de malalties hematològiques, i les proves de neuroimatge.

Hi ha múltiples processos subjacents que poden provocar una HIC però la hipertensió arterial (HTA), l'angiopatia amiloide cerebral (AAC), i la ruptura aneurismàtica o de malformacions vasculars comprendrien la gran majoria d'elles.

Les causes d'hemorràgia cerebral espontània les podem veure recollides a la taula 3.

Taula 3. Hemorràgia cerebral. Etiologia

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipertensió arterial.

- Angiopatia Amiloide cerebral.
- Malformacions Vasculars.
- Infart Hemorràgic (incloent la Trombosis sins venosos cerebrals).
- Tumor o metàstasi cerebral.
- Trastorns de la coagulació; discràxies sanguínies, hepatopatia, fàrmacs anticoagulants i antiagregants, o fibrinolítics.
- Aneurisme micòtic i/o èmbol sèptic.
- Infecció Sistema Nerviós Central, p.e. Herpes Simple.
- Vasculitis.
- Moya-Moya.
- Drogues (cocaina i amfetamines). La fenilpropanolamina (present en supressors de la gana o antigripals) i combinacions amb cafeïna s'han relacionat com a únic factor de risc en dones.

La hipertensió arterial és la principal causa d'hemorràgia cerebral global, l'angiopatia amiloide és la causa més freqüent d'hemorràgia lobar en gent gran i les malformacions en població infantil.

La HTA és la responsable d'aproximadament la meitat de les HIC. La HIC de causa hipertensiva es produeix en el territori de les artèries perforants, aquestes artèries són especialment susceptibles a l'acció de la pressió arterial pel seu origen en angle recte des de les artèries principals sense la protecció que ofereix la disminució progressiva del diàmetre. La HTA crònica origina un procés degeneratiu en la paret de les arterioles amb lesions histològiques com la necrosi fibrinoide, la lipohialinosi, la microateromatosis i els microaneurismes de Charcot-Bouchard. Aquestes alteracions poden afavorir l'obstrucció vascular i provocar infarts llacunars, isquèmia de la substància blanca (leucoaraiosis) així com ruptura vascular amb hemorràgia.

L'AAC és la segona causa més freqüent amb un 30% del total. L'AAC és un procés degeneratiu ocasionat pel dipòsit de material acel·lular i hialinoide a la paret dels vasos que afecta les petites artèries i arterioles situades en les leptomeninges i l'escorça cerebral. Aquest procés sol produir hemorràgies subcorticals, múltiples i recidivants en població d'edat avançada habitualment a partir dels 65 anys, la meitat dels quals presenten deteriorament cognitiu. Les artèries afectades es troben predominantment a l'escorça parietal i occipital.

Les malformacions vasculars subjacents: aneurismes, malformacions arterio-venoses o angiomes cavernosos,



representen un 5% de les HIC. Són més freqüents en gent jove i representen el 38% de les HIC en pacients amb menys de 45 anys.

El sagnat secundari a tractaments anticoagulants o fibrinolítics representa un 10% del total i s'espera que vagi en augment a causa de l'ús creixent d'aquests tractaments. El tractament anticoagulant augmenta el risc d'HIC de 8 a 10 vegades en comparació amb pacients de la mateixa edat. Factors que augmenten el risc de sagnat són el mal control del tractament anticoagulant (INR per sobre de nivells recomanables), el mal control tensional, abús d'antiinflamatoris i alcohol. Hi ha altres condicions o malalties, molt menys freqüents, que també poden produir alteracions de la coagulació i per tant augmentar el risc de sagnat, com la leucèmia, la plaquetopènia, la coagulació intravascular disseminada, el dèficit de factor de Von Willebrand i els tractaments fibrinolítics.

El sagnat directe en tumors primaris o metàstasis cerebrals, molt vascularitzats com el glioblastoma multiforme o les metàstasi de mama o melanoma, són una causa de sagnat secundari poc freqüent que representa menys del 10% del total.

Els sagnats a causa d'augmentos sobtats de la tensió arterial per HTA maligne, per vasoespasme multifocal per ús de simpaticomimètics o vasculitis, i les hemorràgies secundàries a trombosi dels sinus venosos cerebrals o per transformació hemorràgica d'un ictus isquèmic són altres causes secundàries poc freqüents.

Les substàncies amb efectes simpaticomimètics s'han relacionat amb HIC. Les drogues més freqüents com a causa d'HIC són: amfetamines, cocaïna, "pols d'àngel" (fenilciclidina), LSD, sildenafil. Tenen localitzacions tant lobars com profundes. En el cas de la cocaïna és freqüent trobar malformacions vasculars subjacents. Sovint associades a crisis hipertensiva i són més freqüents en edats joves.

La localització de la HIC s'ha relacionat amb la seva etiologia, així l'HIC profunda a nivell capsuloganglionar sol estar ocasionada per la HTA mentre que les localitzacions lobars es veuen més freqüentment en pacients d'edat més avançada amb angiopatia amiloide.

La RMc amb seqüències ponderades en T2* o echo-gradient ha mostrat ser una prova igual de sensible que la TCc, per a la detecció de la HIC i, a més a més, permet distingir sagnats aguts i antics, i per tant molt útil per l'estudi diagnòstic de l'HIC.

Les seqüències d'echogradient i T2* permeten identificar petits dipòsits d'hemosiderina, producte residual de microsagnats silents. Els microsagnats són un marcador de microangiopatia hipertensiva o amiloide amb risc de sagnat. La seva presència s'ha relacionat amb dany vascular per la HTA, per l'AAC, així com també amb la presa d'antitrombòtics, traumatisme cranial o endocarditis infecciosa. Estudis poblacionals mostren prevalences de microsagnats variables entre el 5 al 23%, probablement per raons de sensibilitat de la tècnica, essent més freqüents a més edat i en el sexe masculí. Hi ha evidència creixent que la distribució anatòmica dels microsagnats es relaciona amb el procés subjacent, així els microsagnats de causa hipertensiva es localitzen en àrees profundes subcorticals (càpsula, ganglis, tàlem) i infratentorials, i els microsagnats per AAC en àrees lobars.

Els microsagnats s'han relacionat amb un augment de probabilitat d' HIC i de mortalitat cardiovascular. La presència de microsagnats en àrees lobars s'ha relacionat amb el genotip ApoE, deteriorament cognitiu i amb dipòsits d'amiloide detectats al PET, característiques de l'AAC.

La identificació precoç de causes vasculars subjacents és important de cara al maneig clínic com pronòstic de l'HIC. L'edat <65 anys, el sexe femení, no tabaquisme, l'hemorràgia lobar, l'afectació intraventricular i l'absència d'història d'HTA o trastorn de la coagulació són factors de risc per una causa vascular subjacent .

L'angiografia i/o venografia per RMc (A-RMc) o per TACc (A-TACc) són exploracions que han mostrat la seva utilitat per a la detecció de causes subjacents d'HIC (malformacions arteriovenoses, tumors, síndrome de moyamoya, trombosi venosa). L'angiografia cerebral està indicada en pacients amb sospita clínica o per neuroimatge d'una causa subjacent secundària i quan les exploracions no invasives no són conclouents.

La sospita pot ser clínica a partir de la presència de



pròdroms de mal de cap, crisis epilèptiques a l'inici de l'íctus o símptomes constitucionals. Les imatges radiològiques de sospita de causes secundàries són: la presència d'hemorràgia subaracnoïdal, calcificacions o vasos ingurgitats als marges de l'HIC, hiperatenuació en els sinus venosos o venes corticals en el seu presumpte camí de drenatge, hematomes de morfologia o localització poc habitual, l'edema desproporcionat pel temps d'evolució i la presència d'altres estructures anòmales cerebrals.

En pacients amb HIC per cocaïna es recomana descartar la presència de lesions vasculars subjacents, malformacions o aneurismes.

En general els pacients amb antecedents d'HTA i localització típica d'HIC hipertensiva no requereixen estudis addicionals. En pacients amb localitzacions lobars es recomana la realització d'una RMc. Si es detecten múltiples microsagnats crònics a nivell cortical o subcortical, típics d'angiopatia amiloide o hipertensiva, no es requereixen més estudis diagnòstics. Si hi ha sospita clínica o per neuroimatge de causa subjacent és recomanable ampliar l'estudi amb A-RMc o A-TCc. En pacients joves sense història d'HTA s'haurà de considerar l'arteriografia cerebral convencional si les exploracions no invasives no són concloents.



4. Tractament preventiu

El risc de recurrència de l'HIC és del 2 al 5%. El major risc de recurrència es dona durant el primer any però el risc persisteix al llarg dels anys. El 70% de les recurrències poden ser mortals.

La localització de l'hemorràgia és un dels factors més determinants de risc de recurrència. L'hemorràgia en zones associades típicament a l'etiologia hipertensiva (ganglis de la base, tàlem i tronc cerebral) tenen un risc inferior respecte la lobar. L'HIC lobar en relació a AAC, l'HIC per anticoagulants, l'antecedent d'HIC prèvia, la detecció de microsagnats, l'edat avançada i els portadors dels al·lels E2 i E4 de l'apolipoproteïna E són factors relacionats amb un índex més elevat de recurrència. La TA no controlada és un factor de risc de recurrència tant per HIC profunda com lobar.

La HTA és el factor de risc modificable més important i dobla el risc d'HIC.

L'estudi PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) va mostrar en els pacients amb malaltia cerebrovascular tractats amb perindopril i indapamida una reducció en el primer episodi d'HIC i en la recurrència d'HIC. Hi ha una associació positiva entre la magnitud de la reducció de la pressió arterial i la reducció de complicacions vasculars, aquesta reducció és encara més significativa en els pacients afectats inicialment d'HIC. En el assaig SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) el major benefici es va evidenciar en el grup amb malaltia de petit vas i xifres de TAS <130 amb una reducció de risc del 60% (HR 0'37, p=0'03).

Es desconeix el moment òptim per iniciar el tractament hipotensor. L'assaig INTERACT-2 va demostrar que la reducció de la TA < 140 mmHg en les primeres hores de l'HIC era segura, el que indica que el tractament hipotensor pot ser iniciat el més aviat possible.

L'obesitat, les apnees de la son i la modificació de l'estil de vida són factors recomanables a modificar tot i no disposar de dades sistemàtiques d'evidència.

L'alcohol en excés (>2 consumicions per dia) i les drogues il·lícites s'han relacionat amb augments sobtats de la TA i

risc d'HIC i es recomana evitar-los igual que el tabac que s'ha relacionat amb una augment de risc per HIC i per tant se'n recomana l'abstinència.

En quant a l'ús d'estatines hi ha dades conflictives. S'ha descrit una relació inversa entre els nivells de colesterol total i especialment de colesterol LDL i el risc d'HIC. Un metanàlisi amb 91588 pacients tractats amb estatines va mostrar una associació no significativa entre l'ús d'estatines i HIC (OR, 1.08; 95% CI, 0.88–1.32; P=0.47) i el nombre total d'ictus i la mortalitat global van ser reduïdes significativament. No hi ha dades suficients per recomanar la continuació o la suspensió de les estatines després d'una HIC.

La reinstauració del tractament anticoagulant és un tema controvertit. El tractament anticoagulant augmenta el risc de recurrència d'HIC i s'associa a HIC de pitjor pronòstic.

Hi ha poques dades prospectives respecte la reintroducció d'anticoagulants en pacients amb HIC. Una cohort de 298 pacients consecutius amb HIC per ús d'anticoagulants va mostrar tasses de mortalitat inferiors en els que van reiniciar anticoagulació, 31,9% vs 54,4% als 30 dies (p<0,001) sense augmentar els events hemorràgics. En un estudi retrospectiu amb 2869 pacients amb HIC la raó de risc per HIC recurrent al reiniciar la warfarina va ser de 5,6 (IC 95% 1,8-17,2) durant una mediana de seguiment de 69 setmanes.

Utilitzant un model de decisió de Markov amb estimacions de de recurrència de HIC a l'any del 15% en HC lobars versus un 2,1% per HIC profundes es va calcular que la no reintroducció de la anticoagulació millorava l'esperança de vida-any ajustada per qualitat en 1,9 QALY en l'HIC lobar respecte 0,3 QALY en l'HIC profunda, conclouent que s'hauria d'evitar l'anticoagulació després d'una HIC lobar i que es pot considerar la reintroducció de l'anticoagulació en pacients amb HIC profunda amb risc de tromboembolisme elevat.

Es desconeix el moment òptim per a reintroduir el tractament anticoagulant i no hi ha dades suficients per guiar la decisió. S'ha de tenir en compte l'estabilització del sagnat cerebral, el risc de recurrència de l'HIC i el risc tromboembòlic. Utilitzant un model de supervivència es va valorar que la disminució del risc de resagnat i d'ictus isquèmic era màxima si s'esperava un



mes a reiniciar el tractament anticoagulant.

En estudis de sèries de pacients amb HIC associada a ACOs i risc tromboembòlic elevat els antiagregants mostren menys complicacions hemorràgiques que complicacions tromboembòliques en pacients que no reinicien ACOs i no s'ha demostrat que el seu ús augmenti l'expansió de l'hematoma. Els antiagregants o l'oclusió percutània de l'orelleta poden ser alternatives més segures que l'anticoagulació en alguns pacients amb HIC i fibril·lació auricular. L'efecte dels antiagregants quant a risc de recurrència de la HIC i gravetat de la HIC són menors, i per tant poden ser considerats com una alternativa inclús en pacients amb AAC.

Tot i que els anticoagulants d'acció directa, dabigatran, rivaroxaban, apixaban i edoxaban, mostren menor risc de sagnat respecte warfarina encara s'ha de demostrar la seva utilitat després d'una HIC.

Recomanacions

- La TA s'ha de controlar en tots els pacients amb HIC (classe I, nivell evidència A). Les mesures per controlar la TA han d'iniciar-se immediatament després de l'inici de l'HIC (classe I, nivell evidència A). Es recomana

TAS<130mmHg i TAD<80mmHg com a diana terapèutica a llarg plaç (classe IIA, nivell B).

- La modificació de l'estil de vida, evitant més de 2 begudes d'alcohol al dia, el tabac, les drogues i el tractament de les apnees obstructives de la son, probablement disminueixen el risc (classe IIA, nivell B).
- Es pot estratificar el risc de recurrència tenint en compte com a factors de risc la localització lobar, l'edat, la presència de microsagnats, els al·lels E2 i E4 de lapoplipoproteïna E i el tractament anticoagulant (classe IIA, nivell B).
- Es recomana evitar l'anticoagulació amb warfarina després d'una HIC lobar (classe IIA, nivell B).
- Es pot considerar l'anticoagulació o l'antiagregació després d'una HIC profunda, especialment si el risc tromboembòlic és elevat (classe IIB, nivell B).
- El temps per reiniciar l'anticoagulació és desconegut. Esperar un mes després de l'HIC en pacients sense vàlvules protèsiques pot disminuir el risc de resagnat (classe IIB, nivell B).
- La utilitat de dabigatran, rivaroxaban, apixaban o edoxaban en pacients amb FA i HIC prèvia és incerta (classe IIB, nivell C).
- Hi ha dades insuficients per recomanar restriccions en l'ús d'estatines després d'una HIC (classe IIB, nivell C).

Bibliografia

- Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344 (19):1450-60.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8:355-369.
- van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):167-76.
- Jolink WM, Klijn CJ, Brouwers PJ, Kappelle LJ, Vaartjes I. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2015;85:1318-1324.
- Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32:891-897.



6. Wycliffe ND, Choe J, Holshouser B, Oyoyo UE, Haacke EM, Kido DK. Reliability in detection of hemorrhage in acute stroke by a new three-dimensional gradient recalled echo susceptibility-weighted imaging technique compared to computed tomography: a retrospective study. *J Magn Reson Imaging*. 2004 Sep;20(3):372-7.
7. Haacke EM, DelProposto ZS, Chaturvedi S, Sehgal V, Tenzer M, Neelavalli J, Kido D. Imaging cerebral amyloid angiopathy with susceptibility-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Feb;28(2):316-7.
8. Efstathiou SP, Tsioulos DI, Zacharos ID, Tsiakou AG, Mitromaras AG, Mastorantonakis SE, Pefanis AV, Mountokalakis TD. A new classification tool for clinical differentiation between haemorrhagic and ischaemic stroke. *Journal of Internal Medicine* 2002; 252: 121-129.
9. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):2032-60.
10. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, Sahlas DJ, Gladstone DJ, Tomlinson G, Symons SP. CT angiography "spot sign" predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:1257-1262.
11. Han JH, Lee JM, Koh EJ, Choi HY. The spot sign predicts hematoma expansion, outcome, and mortality in patients with primary intracerebral hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014 Oct;56(4):303-9.
12. Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, Schwab K, Greenberg SM, Smith EE, Lev MH, Rosand J. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007 Mar 20;68 (12): 889-94.
13. Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, Schaefer PW, Oleinik A, Brouwers HB, Goldstein JN, Rosand J, Lev MH, Gonzalez RG, Romero JM. The spot sign score in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk of in-hospital mortality and poor outcome among survivors. *Stroke*. 2010;41:54-60.
14. Terént A, Asplund K, Farahmand B, Henriksson KM, Norrving B, Stegmayr B, et al. Stroke unit care revisited: who benefits the most? A cohort study of 105,043 patients in Riks-Stroke, the Swedish Stroke Register. *JNNP*. 2009;373:1632—44.
15. Zahuranec DB, Gonzales NR, Brown DL, Lisabeth LD, Longwell PJ, Eden SV, et al. Presentation of intracerebral haemorrhage in a community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:340—4.
16. Gujjar AR, Deibert E, Manno EM, Duff S, Diringner MN. Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: indications, timing, and outcome. *Neurology*. 1998;51:447—51.
17. Juttler E and Steiner T. Treatment and prevention of spontaneous intracerebral hemorrhage: comparison of EUSI and AHA/ASA recommendations. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007; 7: 1401-1416.
18. Dastur CK, Yu W. Current management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Stroke and vascular neurology* 2017; 00: e000047.



19. Da Pian R, Bazzan A, Pasqualin A. Surgical versus medical treatment of spontaneous posterior fossa haematomas: a cooperative study on 205 cases. *Neurol Res.* 1984;6:145—51.
20. Kirollos RW, Tyagi AK, Ross SA, Van Hille PT, Marks PV. Management of spontaneous cerebellar hematomas: a prospective treatment protocol [discussion 1386–7]. *Neurosurgery.* 2001;49:1378—86.
21. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet.* 2005;365:387—97.
22. Juvela S, Heiskanen O, Poranen A, Valtonen S, Kuurne T, Kaste M, et al. The treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective randomized trial of surgical and conservative treatment. *J Neurosurg.* 1989;70:755—8.
23. Zuccarello M, Brott T, Derex L, Kothari R, Sauerbeck L, Tew J, et al. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. *Stroke.* 1999;30:1833—9.
24. Morgan T, Zuccarello M, Narayan R, Keyl P, Lane K, Hanley D. Preliminary findings of the minimally-invasive surgery plus rtPA for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) clinical trial. *Acta NeurochirSuppl.* 2008;105:147—51.
25. Nishihara T, Morita A, Teraoka A, Kirino T. Endoscopy-guided removal of spontaneous intracerebral hemorrhage: comparison with computed tomography-guided stereotactic evacuation. *Childs Nerv Syst.* 2007;23:677—83.
26. Rodríguez-Yáñez M, et al. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral. *Neurología.* 2011. Doi:10.1016/j.nrl.2011.03.010.
27. Steiner T, Salman RA, Beer R, Christensen H, Cordonnier Ch et al. European stroke organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *World stroke organization 2014* DOI: 10.1111/wjs.12309.
28. Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 1986;17:1078—83.
29. Gilbert JJ, Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain I. Cerebral hemorrhage. *Stroke.* 1983;14:915—23.
30. Goldstein LB, Simel DL. Is this patient having a stroke? *JAMA.* 2005;293:2391—2402. doi: 10.1001/jama.293.19.2391.
31. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM, Luby M, Butman JA, Demchuk AM, Hill MD, Patronas N, Latour L, Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet.* 2007;369:293–298. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60151-2.
32. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, et al. MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17:573.
33. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR



- images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:637.
34. Goos JD, Henneman WJ, Sluimer JD, et al. Incidence of cerebral microbleeds: a longitudinal study in a memory clinic population. *Neurology* 2010; 74:1954.
35. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2008; 70:1208.
36. Bekelis K, Desai A, Zhao W, Gibson D, Gologorsky D, Eskey C, Erkmen K. Computed tomography angiography: improving diagnostic yield and cost effectiveness in the initial evaluation of spontaneous nonsubarachnoid intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2012;117:761–766.
37. Delgado Almandoz JE, Schaefer PW, Forero NP, Falla JR, Gonzalez RG, Romero JM. Diagnostic accuracy and yield of multidetector CT angiography in the evaluation of spontaneous intraparenchymal cerebral hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:1213–1221. doi: 10.3174/ajnr. A1546.
38. Nüssel F, Wegmüller H, Huber P. Comparison of magnetic resonance angiography, magnetic resonance imaging and conventional angiography in cerebral arteriovenous malformation. *Neuroradiology*. 1991;33:56–61.
39. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJ. Longterm prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2002;59:205–209.
40. Weimar C, Benemann J, Terborg C, Walter U, Weber R, Diener HC; German Stroke Study Collaboration. Recurrent stroke after lobar and deep intracerebral hemorrhage: a hospital-based cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32:283–288. doi: 10.1159/000330643.
41. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke*. 1987;18:311—24.
42. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJ. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2002;59:205—9.
43. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000;342:240—5.
44. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke*. 2004;35:1415—20.
45. Tzourio C, Arima H, Harrap S, Anderson C, Godin O, Woodward M, Neal B, Bousser MG, Chalmers J, Cambien F, MacMahon S. APOE genotype, ethnicity, and the risk of cerebral hemorrhage. *Neurology*. 2008;70:1322–1328. doi: 10.1212/01.wnl.0000308819.43401.87.
46. Izumihara A, Suzuki M, Ishihara T. Recurrence and extension of lobar hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy: multivariate analysis of clinical risk factors. *Surg Neurol*. 2005;64:160–164.



47. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. Melbourne Risk Factor Study Group. *Hypertension* 1998; 31:1223.
48. Arima H, Tzourio C, Butcher K, Anderson C, Bousser MG, Lees KR, Reid JL, Omae T, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J; PROGRESS Collaborative Group. Prior events predict cerebrovascular and coronary outcomes in the PROGRESS trial. *Stroke*. 2006;37:1497–1502. doi: 10.1161/01.STR.0000221212.36860.c9.
49. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B; PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006;24:1201–1208. doi: 10.1097/01.hjh.0000226212.34055.86.
50. White CL, Pergola PE, Szychowski JM, Talbert R, Cervantes-Arriaga A, Clark HD, Del Brutto OH, Godoy IE, Hill MD, Pelegrí A, Sussman CR, Taylor AA, Valdivia J, Anderson DC, Conwit R, Benavente OR; SPS3 Investigators. Blood pressure after recent stroke: baseline findings from the secondary prevention of small subcortical strokes trial. *Am J Hypertens*. 2013;26:1114–1122. doi: 10.1093/ajh/hpt076.
51. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, Lindley R, Robinson T, Lavados P, Neal B, Hata J, Arima H, Parsons M, Li Y, Wang J, Heritier S, Li Q, Woodward M, Simes RJ, Davis SM, Chalmers J; INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013;368:2355–2365. doi:10.1056/NEJMoa1214609.
52. Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, Khoury JC, Szaflarski JP, Gebel J, Shukla R, Pancioli AM, Jauch EC, Menon AG, Deka R, Carrozzella JA, Moomaw CJ, Fontaine RN, Broderick JP. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. *Stroke*. 2002;33:1190–1195. DOI: 10.1161/01.STR.0000014774.88027.22.
53. Gee P, Tallon C, Long N, Moore G, Boet R, Jackson S. Use of recreational drug 1,3 Dimethylamylamine (DMAA) [corrected] associated with cerebral hemorrhage [published correction appears in *Ann Emerg Med*. 2013;61:26]. *Ann Emerg Med*. 2012;60:431–434. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.04.008.
54. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2060–2065. doi: 10.1161/01.STR.0000080678.09344.8D.
55. Yano K, Reed DM, MacLean CJ. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1989; 20:1460.
56. Wang X, Dong Y, Qi X, et al. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013; 44:1833.
57. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149–2156. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.655894.
58. Yung D, Kapral MK, Asllani E, Fang J, Lee DS; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating



- Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol.* 2012;28:33–39. doi: 10.1016/j.cjca.2011.10.002.
59. Majeed A, Kim YK, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. *Stroke.* 2010;41:2860–2866. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.593087.
60. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke.* 2003;34:1710–1716. doi: 10.1161/01.STR.0000078311.18928.16.
61. Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Cohen SN, Lyden PD, Kasner SE; CHANT Investigators. Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology.* 2009;72:1397–1402. doi: 10.1212/01.wnl.0000342709.31341.88.
62. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:2066–2078. doi: 10.1056/NEJMoa0901301.
63. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D; PROTECT AF Investigators. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation.* 2013;127:720–729. doi: 10.1161/ CIRCULATION.AHA.112.114389.
64. Bekelis K, Desai A, Zhao W, Gibson D, Gologorsky D, Eskey C, Erkmen K. Computed tomography angiography: improving diagnostic yield and cost effectiveness in the initial evaluation of spontaneous nonsubarachnoid intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 2012;117:761–766.

Annexos

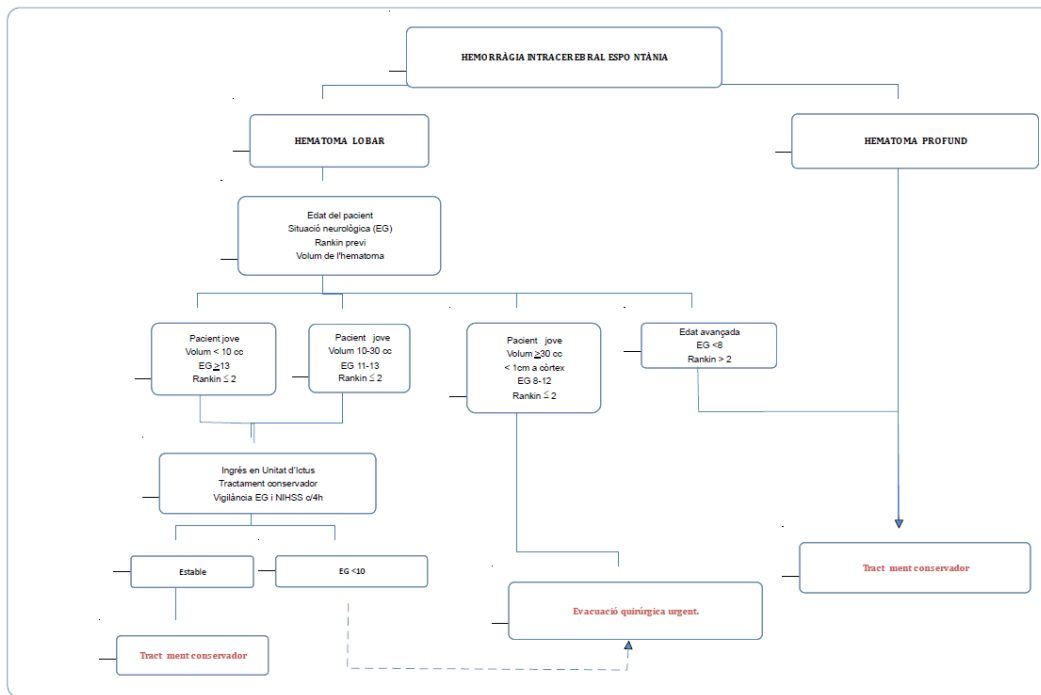
ANNEX 1. Escala ICH score

ÍTEM		Punts
GCS	3-4	2
	5-12	1
	13-15	0
Edat	≥ 80	1
	< 80	0
Localització	Infratentorial	1
	Supratentorial	0
Volum HIC	≥ 30 cc	1
	< 30 cc	0
Sang intraventricular	Sí	1
	No	0
ICH SCORE		0-6 punts

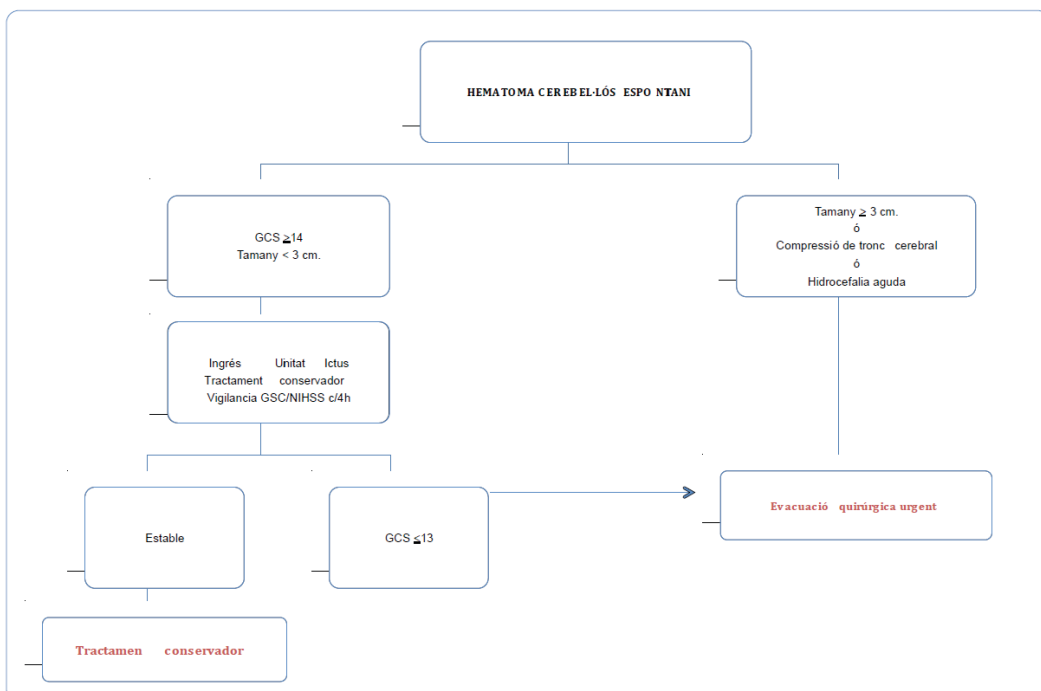


ICH score	Mortalitat 30 dies
0	0%
1	13%
2	26%
3	72%
4	97%
5	100%
6	100%

ANNEX 2. Figura 1. Algoritme orientatiu en el maneig quirúrgic de l'hemorràgia intracerebral espontània



ANNEX 3. Figura 2. Algoritme orientatiu en el maneig quirúrgic de l'hemorràgia cerebel·losa espontània





5. Hemorràgia subaracnoïdal (HSA)

1. Epidemiologia

L'hemorràgia subaracnoïdal (HSA) representa aproximadament un 3-5% de tots els ictus (1,2). En països desenvolupats la incidència es situa en 9 casos per 100.000 habitants-any, excepte a Finlàndia i Japó, que tenen una incidència dos vegades superior aproximadament. L'edat mitjana d'inici és als 50-60 anys i la incidència disminueix en dècades posteriors. És aproximadament 2 vegades més freqüent en dones que en homes, i en població de raça negra (1,3).

La HSA és deguda a la ruptura d'un aneurisma en el 80% dels casos. De la resta, un 15% són HSA perimesencefàliques i un 5% són degudes a altres causes com a vasculitis, disseccions arterials, angiopatia amiloide, ús de fàrmacs anticoagulants o drogues com la cocaïna (4).

Els aneurismes responsables d' HSA més freqüents són els d'artèria comunicant anterior (36%), cerebral mitjana (ACM) (26%), comunicant posterior (18%), caròtida interna (10%) i circulació posterior (8%). Aproximadament un 20% dels pacients tenen aneurismes múltiples (5).

En estudis poblacionals de gent adulta s'ha reportat una prevalença d'aneurismes cerebrals no trencats del 3% de la població (6). Les persones amb història familiar d'aneurismes tenen una prevalença superior, al voltant del 5-8%. El maneig d'aquests pacients amb aneurisma no trencat conegut dependrà de si tenen o no altres factors de risc associats a l'HSA i de les característiques anatòmiques de l'aneurisma (7).

Factors de risc

S'han identificat diversos factors de risc per l'HSA. En quant als no modificables tenim l'edat, el sexe femení, la història prèvia d'HSA, la història familiar d'HSA, la història d'aneurismes

cerebrals en familiars de primer grau (sobretot si dos o més familiars) i el tenir aneurismes múltiples. Hi ha una sèrie de síndromes genètiques que associen un risc augmentat d'aneurismes cerebrals com són la poliquistosi renal autosòmic dominant, la malaltia d'Ehlers-Danlos tipus IV, la neurofibromatosi tipus 1 i el dèficit d'Alfa-1 antitriptipsina. El risc d'HSA augmenta amb la mida de l'aneurisma i és més elevat en els aneurismes de comunicant anterior i posterior i circulació posterior respecte als d'ACM (5,7-9).

Els factors de risc modificables segons diferents estudis epidemiològics(7) són el tabaquisme (HR: 2.44); el consum excessiu d'alcohol (>150g/setmana) (RR:2.1) i la història d'hipertensió (HTA) (HR: 1.3). El tabaquisme (HR: 3-5) i la HTA (HR: 2-3) s'han associat també amb el desenvolupament i creixement dels aneurismes.

Recomanacions en quant a factors de risc i screening familiar

- El tabaquisme és el principal factor de risc modificable per a la formació, creixement i ruptura de l'aneurisma i per tant s'ha de desaconsellar. (Nivell d'evidència 3, Grau de recomanació C).
- El consum abusiu d'alcohol és desaconsellable ja que es un factor de risc per a la ruptura d'aneurismes. (Nivell d'evidència 3, Grau de recomanació C).
- La HTA és un factor de risc per a la formació, creixement i ruptura d'aneurismes. L'ús de fàrmacs antihipertensius i el control periòdic segons les guies de tractament d'HTA és recomanable. (Nivell d'evidència 3, Grau de recomanació C).
- Es recomana fer screening familiar d'aneurismes en cas de dos o més familiars de primer grau afectats (Nivell d'evidència 3, Grau de recomanació C). No es recomana quan només hi ha un familiar afectat.

Pronòstic

La mortalitat de l'HSA ha disminuït notablement, en un 17% aproximadament (10), en els últims 25 anys, gràcies a la milloria en els tractaments dels aneurismes i al maneig neurointensivista dirigit a disminuir el dany secundari. No obstant, encara es tracta d'una malaltia greu amb una



mortalitat global al voltant del 30% (11). Això sense tenir en compte la mortalitat prehospitalària que s'ha estimat en un 10-15% (10,12). A més, és important emfatitzar que aproximadament la meitat dels supervivents pateixen una reducció significativa en la qualitat de vida (13–15).

Els principals factors pronòstics associats a un risc augmentat de mort són: l'edat, el nivell de consciència al diagnòstic, el tenir focalitat neurològica, la quantitat de sang a la TAC inicial

i la mida de l'aneurisma (16). De les potencials complicacions mèdiques, les que s'han associat amb un major risc de mortalitat són: el resagnat, la isquèmia cerebral retardada (ICR), l'edema cerebral, la isquèmia cardíaca, la hipernatrèmia, la hipotensió per davall de 90 mm Hg a pesar del tractament amb drogues vasopressors, l'edema pulmonar i la insuficiència hepàtica (17). Altres factors no modificables de mal pronòstic apart de l'edat són la història prèvia d' HTA (18) i el consum elevat d'alcohol (19).



2. Fase aguda

El tractament de l'aneurisma en l'hemorràgia subaracnoïdal aguda està dirigit a aconseguir la seva obliteració, aïllant-lo de la circulació sanguínia per prevenir el resagnat. El tractament pot ser endovascular o quirúrgic.

2.1. Tractament endovascular de l'aneurisma

El desenvolupament de les tècniques endovasculars ha aconseguit que en l'actualitat siguin de primera elecció. El ISAT (Assaig clínic multicèntric, prospectiu i aleatoritzat que compara la seguretat i eficàcia del tractament endovascular mitjançant coils respecte al clipatge per al tractament dels aneurismes cerebrals trencats), publicat al 2002, va demostrar millor resultat funcional i menor taxa de complicacions en el grup de pacients tractat de forma endovascular (1).

S'ha de realitzar una valoració individualitzada de cada cas clínic per valorar la idoneïtat del tractament quirúrgic o endovascular.

Es consideren l'edat i l'estat clínic del pacient (grau de WFNS, Hunt Hess), a més de les característiques morfològiques de l'aneurisma (localització anatòmica, mida del sac aneurismàtic, coll, relació coll-sac i geometria).

Les tècniques endovasculars acostumen a presentar un postoperatori més senzill, podent ser tractats pacients ancians o amb elevat risc quirúrgic o extremadament greus.

Els aneurismes més favorables al tractament endovascular són, en general, els aneurismes de coll estret, amb relació coll/sac <2/3, els aneurismes de fossa posterior, caròtido-oftàlmics. També es pot considerar el tractament endovascular en cas de contraindicació anestèsica o rebuig de la cirurgia.

La tècnica fonamental de tractament endovascular dels aneurismes cerebrals consisteix en la embolització simple amb coils d'alliberament controlat. Consisteix en obliterar el sac de l'aneurisma utilitzant espirals metàl·liques de diversa morfologia i característiques físiques. També s'han desenvolupat múltiples tècniques de embolització assistida

mitjançant remodelling o stent, per aneurismes inicialment poc favorables al tractament endovascular com aquells de coll ample. Més recentment, els stents de baixa porositat o flow-diverters, han constituït un important avanç permetent el tractament d'aneurismes gegants o de coll molt ample, encara que solsament estan acceptats en diferents guies en aneurismes ja trencats (simptomàtics) en localitzacions com sífó carotidi o poc accessibles a la neurocirurgia i clipatge. Com darrera opció i en casos seleccionats es pot embolitzar amb substàncies polimeritzants i l'oclusió del vas portador.

Les complicacions potencials del procediment són l'embòlia o perforació del sac aneurismàtic, observades en < 3-5% dels casos segons diferents sèries.

La necessitat de re-tractament per repermeabilització del coll o sac aneurismàtic arriba fins el 7%, una mica més gran a l'observada en els aneurismes tractats quirúrgicament. Per aquest motiu, el fet de disposar de diferents dispositius en les tècniques endovasculars i el fet de ser mínimamente invasiu, la constitueixen com la primera opció terapèutica.

2.2. Tractament quirúrgic de l'aneurisma

El tractament quirúrgic consisteix en el clipatge del coll de l'aneurisma per excloure'l de la circulació, evitar el resagnat i reduir la incidència de vasospasme o fer possible el seu tractament. El millor tractament per a un aneurisma depèn de tres factors fonamentalment: (1) condicions clíniques del pacient, (2) l'anatomia de l'aneurisma i (3) l'habilitat del neurocirurgià. Existeix controvèrsia sobre el moment idoni en què s'ha de realitzar la cirurgia. Els avantatges d'una cirurgia precoç (dins de les primeres 24-72h post-HSA) queden neutralitzats per les complicacions que tenen lloc durant l'acte quirúrgic, quan el cervell està severament malmès per l'hemorràgia.

Beneficis Cirurgia Precoç	Perjudicis Cirurgia Precoç
<ul style="list-style-type: none"> Elimina el risc de resagnat. Facilita el tractament mèdic del vasospasme. Permet l'eliminació d'agents potencialment 	<ul style="list-style-type: none"> Inflamació i edema més severs immediatament després de la HSA. Increment del risc de ruptura intraquirúrgica



<p>espasmòdics en contacte amb vasos sanguinis.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Possible increment de la incidència de vasoespasme després de la cirurgia precoç per mecanotrauma dels vasos.
---	---

Condicions a favor de realitzar un tractament quirúrgic precoç (primeres 24-72 hores post-HSA)

- Gran coàgul amb efecte massa associat a la HSA.
- Gran quantitat de sang subaracnoïdal, que pot incrementar la severitat del vasoespasme.
- Bona condició mèdica del pacient.
- Grau de Hunt i Hess/ WFNS inferior o igual a 3.
- Resagnat precoç, especialment múltiples resagnats.

Condicions a favor de realitzar un tractament quirúrgic tardà (10-14 dies post-HSA)

- Pobre condició mèdica del pacient.
- Grau de Hunt i Hess/WFNS superior o igual a 4. Existeix controvèrsia sobre aquest criteri, ja que alguns postulen que el risc de resagnat i la seva mortalitat és un argument a favor de la cirurgia precoç fins i tot en malalts amb alts graus. Alguns autors inclouen com a indicació de cirurgia tardana el grau 3 de Hunt i Hess.
- Aneurismes difícils de clipar per la seva gran mida o difícil localització.
- Edema cerebral significatiu a la TAC.

Protocol d'indicació del tractament quirúrgic

Aneurisma que no ha estat possible embolitzar (habitualment es dóna prioritat a l'embolització a excepció dels següents criteris:

- Aneurisma d'artèria cerebral mitja (en regions superficials o bifurcació o postbifurcació).
- Aneurisma associat a hematoma quirúrgic (protocol d'hematoma intraparenquimatosos espontani).
- Aneurisma gegant.
- Aneurisma associat a símptomes compressius de nervis cranials.

Protocol d'indicació de cirurgia precoç

- WFNS 1, 2, 3.
- WFNS 4 amb GCS superior a 9, tenint en compte el tipus d'aneurisma, mida, ubicació i abordatge.

Recomanacions

- En els casos on el tractament de l'aneurisma sigui igual d'efectiu el procediment endovascular o el clipatge, el procediment endovascular serà el tractament d'elecció (Nivell d'evidència A, classe I).
- La cirurgia de clipatge o embolització mitjançant coils d'aneurisma trencats hauria de ser realitzada tan aviat com sigui possible en la majoria de pacients per reduir el grau de resagnat després d'una hemorràgia subaracnoïdeja (Classe I, Nivell d'evidència B).
- La completa obliteració de l'aneurisma es recomana sempre que sigui possible (Classe I, Nivell d'evidència B).
- La decisió de tractament dels aneurismes, ja sigui quirúrgic o endovascular, hauria de ser multidisciplinària basada en les característiques del pacient i del aneurisma. (Classe I, Nivell de evidència C).
- En pacients amb aneurismes trencats i tècnicament possible tractar-ho de forma igual amb clipatge com amb coiling, el tractament endovascular mitjançant coils hauria de ser considerat (Classe I, Nivell d'evidència B).
- En pacients que s'han tractat amb embolització o clipatge d'aneurismes trencats, el seguiment d'imatge vascular i la valoració de reintervenció, si hi ha agut canvis clínics o radiològics, han de ser ben establerts (Classe I, Nivell d'evidència B).
- El clipatge microquirúrgic ha de ser considerat de forma important en pacients amb gran hematomes (>50cc) intraparenquimatosos i aneurisma d'artèria cerebral mitja. El tractament endovascular amb coils pot se considerats en gent gran (>70 anys) o certes situació clínica premòrbida complexa (Classe IIb, Nivell d'evidència C). En Aneurismes de coll estret o en territori posterior el tractament amb coils pot ser d'elecció. (Classe III, Nivell d'evidència B).
- Stenting d'un aneurisma trencat esta associat amb un increment de mobilitat i mortalitat i hauria de ser considerat quan opcions de menys risc han estat



excloses (Classe III, nivell d'evidència C).

Bibliografia

1. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2002 Oct 26 [cited 2018 Nov 20];360(9342):1267–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12414200>.
2. Steiner. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;35:93–112.
3. Connolly. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43: 1711–1737.
4. Diringer. Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* 2011;15(2):211–40.
5. Bederson. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 2009;40; 994–1025.
6. MacDonald. Evidence-based Treatment of Subarachnoid Hemorrhage: Current Status and Future Possibilities. *Clinical Neurosurgery* 2006;53:257–266.



3. Complicacions

Resagnat

El resagnat és una complicació greu que associa un risc de morbi-mortalitat elevat. Es calcula que entre 4-15% dels pacients resagnen durant les primeres 24h (4), essent el risc més elevat durant les primeres 6 hores (resagnat hiperagut) (20). El risc es manté elevat durant els primers 30 dies i posteriorment disminueix progressivament (21). Els factors que s'han associat amb un risc més elevat de resagnat són, la tensió arterial elevada, els graus III-IV de Hunt i Hess, els aneurismes de circulació posterior i els aneurismes de més de 10mm de mida (20,22,23).

La millor mesura per a evitar el resagnat és el tractament precoç dels aneurismes, preferiblement en les primeres 72 hores (24). El benefici addicional de tractar dins de les primeres 24h no està clar i s'hauria d'avaluar amb un assaig clínic (25). En els casos en què el tractament s'hagi de retardar més de 72 hores es recomana l'ús de fàrmacs antifibrinolítics com l'àcid tranexàmic o l'àcid aminocapròic tot i que l'evidència que hi ha és poca i, en l'actualitat, hi ha assajos clínics en marxa (26-28).

Encara que en alguns estudis antics han trobat un risc augmentat de resagnat amb la realització d'angiografia cerebral en les primeres 6 hores, aquesta associació no està clara (29,30).

Recomanacions

Les recomanacions per a la prevenció del resagnat són:

- Des del diagnòstic d'HSA fins al tancament de l'aneurisma és recomanable el control de l'HTA, evitant la hipotensió, per evitar el resagnat i mantenir la pressió de perfusió cerebral (Nivell 1, Grau B). Tot i que no s'ha establert una TA òptima, és raonable mantenir l'objectiu de PAM 80-110 mmHg i PAS de 120-160 mmHg (Nivell d'evidència 2a, Grau de recomanació C). Això es pot aconseguir amb l'ús de nimodipí i analgèsics. En els casos que continuï elevada s'han d'utilitzar altres mesures terapèutiques.
- El tancament de l'aneurisma, quan sigui possible i raonable segons el cas individual, s'hauria de realitzar el més aviat possible (Nivell d'evidència 1, Grau de

recomanació B).

- No es recomana l'ús habitual de fàrmacs antifibrinolítics donat que tot i que en algun estudi s'han associat amb una menor taxa de resagnat, no han demostrat que millorin el pronòstic i es necessitaria una major evidència (Nivell d'evidència 1, Grau de recomanació D). No obstant es podrien utilitzar en casos seleccionats, si el tractament de l'aneurisma s'ha de retardar no hi han contraindicacions, sempre i quan la duració del tractament no superi les 72 hores.

Hidrocefàlia

La hidrocefàlia es defineix com un índex bicaudat al TAC superior al percentil 95 per edat. És una complicació molt freqüent després d'una HSA, amb xifres molt variables a la literatura entre 15-87%. S'estima que és simptomàtica en un 20% dels pacients amb HSA en la fase més aguda, i en un 10% en les setmanes i mesos següents (4,9,31). La clínica sol ser en forma de disminució del nivell de consciència o bé l'aparició de signes d'hipertensió intracranial com la HTA o la paràlisi de la mirada vertical. Els factors de risc per a la seva aparició són l'endarreriment fins a l'ingrés i la gravetat de la situació neurològica a l'ingrés (5). Si es confirma mitjançant una TAC cranial, el tractament d'elecció és la derivació ventricular externa (DVE). Si la hidrocefàlia és asimptomàtica no es recomana col·locar la DVE. Com a alternativa es pot fer servir el drenatge lumbar si el 3er i 4^a ventricle no tenen sang, tot i que la seva eficàcia no s'ha provat en assajos clínics i que hi ha risc d'herniació inferior i desenvolupament d'higromes. La ventriculostomia augmenta el risc d'infeccions i altres complicacions(8). Si el pacient requereix d'un monitoratge de pressió intracranial (PIC), i hi ha certa dilatació ventricular, és preferible el DVE al sensor de PIC intraparenquimatós. En casos concrets i sobretot amb l'aneurisma exclòs de la circulació es pot realitzar tractament amb fibrinòlisi intraventricular en cas d'hidrocefàlia resistent per obstrucció del catèter (32,33). Aproximadament un 40% dels pacients que requereixen DVE acabaran necessitant una vàlvula de derivació peritoneal definitiva(4).

Recomanacions

- Encara que existeixen diferents tècniques quirúrgiques per al tractament de la hidrocefàlia, en la HSA es prefereix

la derivació ventricular externa (DVE) (Nivell d'evidència 2b, Grau de recomanació B).

- La realització de drenatge lumbar es pot considerar en pacient que no tinguin sang al tercer o quart ventricle però l'evidència és molt baixa (Nivell d'evidència 4, Grau de recomanació C).
- En pacients amb hidrocefàlia crònica després d'una HSA aneurismàtica es recomana el tractament amb un sistema de derivació permanent de LCR. (Nivell 1 d'evidència, Grau de recomanació C).

Vasoespasme i Isquèmia Cerebral Retardada

El vasoespasme (VE) angiogràfic és una complicació freqüent, que pot afectar el 70% de les HSA (5). En general sol aparèixer entre els dies 3-10, tot i que pot existir VE precoç en les primeres 48 hores i tardà més enllà de dues setmanes. El VE simptomàtic també anomenat isquèmia cerebral retardada (ICR) es produeix en un 30% dels pacients i és el principal responsable del pronòstic del pacient (34-36). Tot i que existeix una correlació entre la severitat de l'espasme arterial i els símptomes d'isquèmia hi ha pacients amb espasmes greus que no desenvolupen mai símptomes mentre que d'altres amb espasmes moderats fan símptomes (36). Segurament altres factors (grau de circulació col·lateral, factors genètics, etc) influeixen també. De forma consensuada s'ha definit la ICR com el deteriorament neurològic focal o global (disminució en l'escala de Glasgow en 2 o més punts) que persisteix per més d'una hora i que no pot ser explicat per un altre problema neurològic (hidrocefàlia, hematoma) o sistèmic (febren, anèmia). És per tant, un diagnòstic d'exclusió. Diversos factors s'han implicat en la patogènia de l'ICR com són el vasoespasme cerebral, la vasoconstricció microcirculatòria, fenòmens de microtrombosi, la depressió cortical propagada i mecanismes d'apoptosi cel·lular retardada (34).

El risc de vasoespasme augmenta amb la quantitat de sang inicial extravasada però també amb el pitjor estat clínic, l'ús de cocaïna, la hiperglucèmia, la hidrocefàlia i la síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (34,35). L'associació amb el tabaquisme també s'ha descrit però no en tots els estudis (37).

En tots els pacients amb HSA s'ha de fer monitoratge clínic i instrumental del VE. Es recomana fer un Doppler transcranial

(DTC) d'ingrés si és possible, i cada 24 hores durant la fase de major risc (10-12 dies) i posteriorment cada 48 hores fins a l'alta. La sensibilitat del DTC està al voltant del 80% per a artèries grans. S'ha de fer constar la velocitat mitjana en totes dues artèries cerebrals mitjanes i anteriors (Vm ACM i Vm ACA). Es defineix com a vasoespasme lleu la velocitat mitjana 80-120 cm/s (que correspondria a una estenosi <25%), vasoespasme moderat si està entre 120-200 cm/s (estenosi 25-50%) i sever quan supera els 200 cm/s (> 50%). S'ha establert el llindar de 160 cm/s de Vm en l'ACM per a detectar vasoespasme clínic i angiogràfic, pel què seria la velocitat a considerar en pacients en què la sedació interfereixi en l'exploració neurològica. Com a alternativa un índex de Lindegaard (Vm ACM/Vm a l'artèria caròtide extracranial) superior a 6 també es considera suggestiu de VE significatiu. Tot i que la angiografia digital és el gold standard per a la detecció del vasoespasme altres tècniques multimodals que són més disponibles com l'angioTAC i la TAC de perfusió s'estan utilitzant cada vegada més amb bon grau d'especificitat (4,5).

En pacients desperts amb VE que presentin dèficit neurològic s'haurà de realitzar una TC sense contrast per a descartar lesió isquèmica. Qualsevol nova lesió isquèmica que aparegui més enllà de les 48 hores després del tractament d'oclusió de l'aneurisma i que no sigui deguda al catèter ventricular o a l'existència d'un hematoma s'ha de considerar ICR. En pacients sedats en què no es pugui avaluar l'estat neurològic ens basarem en criteris ultrasonogràfics de VE greu (pacients que superin una Vm de 160 cm/s en ACM/ACA, o que presentin un augment progressiu de la velocitat en 24-48 hores (+50 cm/s) que no es controli amb tractament mèdic per a demanar proves radiològiques i descartar ICR. Altres mesures que es poden fer servir en aquest pacients són la EEG, determinació d'oxigenació tissular o determinació del flux cerebral amb d'altres proves de neuroimatge de perfusió (4).

Profilaxi i tractament

La teràpia més ben estudiada per a prevenir l'ICR és l'ús d'antagonistes del calci i el manteniment del volum intravascular. L'ús de nimodipina oral des del diagnòstic d'HSA redueix l'aparició d'ICR i millora el pronòstic d'aquests pacients, tot i que no redueix l'aparició de vasoespasme (38,39). Tot i que en alguns països no es recomana, es pot fer servir la nimodipina oral o endovenosa indistintament ja que



el pronòstic o la taxa d'efectes secundaris no difereix entre les dos formes d'administració (40). Si el pacient tolera la via oral i no hi ha evidència de VE s'iniciarà tractament amb nimodipina oral a dosis de 60 mg/4 hores fins a l'alta. Donat que hi ha estudis que ha mostrat una major biodisponibilitat del nimodipina parenteral, sobretot en HSA greus, si en el DTC es detecta patró de vasoespasme moderat-greu a pesar del tractament amb nimodipina oral es recomana modificar la via d'administració i reiniciar-la de forma endovenosa fins a la resolució del VE (41,42). Com a alternativa es pot fer servir la nicardipina endovenosa que també ha demostrat benefici en els assajos clínics (43).

A més de la nimodipina, es recomana mantenir una situació de normovolèmia mitjançant l'administració de sèrum salí (0.9%) o solucions cristal·loides. En canvi, l'eficàcia de la teràpia triple H (hipervolèmia, HTA i hemodilució) com a tractament del VE no s'ha demostrat en un assaig clínic controlat. Per tant no es pot generalitzar el seu ús i només es considera raonable l'ús per a mantenir una TA adequada en pacients d'alt risc. Es poden fer servir drogues vasoactives com la dopamina, dobutamina o noradrenalina. No obstant aquests tractaments poden ser perjudicials amb pacients amb hipertensió endocranial, infarts cerebrals establerts, edema pulmonar o cardiopaties, i tampoc es recomana el seu ús habitual (4,5,9,44).

En pacients que tinguin VE refractari o simptomàtic tot i mantenir dosis altes de nimodipina, o en aquells pacients en que l'augment de la volèmia o la TA provoqui efectes secundaris es pot realitzar tractament endovascular del VE. Tècniques que han demostrat efectivitat són l'administració de nimodipina intraarterial o la angioplàstia mecànica, tot i que té un risc de 5% de trencament arterial. La papaverina que es feia servir fa uns anys no es recomana pel seu perfil d'efectes secundaris (45-47).

En aquests moments no es recomana l'ús d'estatines o sulfat de magnesi en la fase aguda de l'HSA per a la prevenció del VE degut a la seva manca d'efecte pronòstic (48-51).

Recomanacions

- Es recomana l'ús de nimodipina, oral o endovenosa, en tots els pacients amb HSA (Nivell d'evidència 1a. Grau de recomanació A).

- Es recomana el manteniment de l'euvolemia per a prevenir la ICR (Nivell d'evidència 1b, grau de recomanació B).
- Es recomana l'ús del DTC per al monitoratge del vasoespasme (Nivell d'evidència 2a, grau de recomanació B).
- L'ús de tècniques de perfusió amb TAC o RMN poden ser útils per a identificar zones de potencial isquèmia (Nivell d'evidència 2a, grau de recomanació B).
- La inducció de HTA pot ser una alternativa terapèutica en pacients amb ICR sempre i quan la TA no sigui ja elevada o hi hagin contraindicacions (Nivell d'evidència 3-5, grau de recomanació C).
- Es recomana l'ús de teràpies vasodilatadores intraarterials o angioplàstia cerebral en pacients amb vasoespasme simptomàtic que no respongui al tractament convencional (Nivell d'evidència 2a, grau de recomanació B).

Crisis comicials

Segons estudis retrospectius entre un 6-18% dels pacients amb HSA pateixen crisis comicials, la majoria a l'inici dels símptomes i un 3-7% durant la primera setmana (9,52,53). Els pacients amb aneurismes d'ACM i hematoma parenquimatós tenen un risc superior. La taxa d'estatus convulsius és molt baixa (<1%) mentre que la incidència d'estatus no convulsius en pacients comatosos és superior (3-13%)(54).

No és recomana l'ús de fàrmacs antiepilèptics de forma profilàctica ja que no ha demostrat millorar el pronòstic i a més s'associa amb un augment de complicacions i efectes secundaris. S'accepta només en casos d'HSA Fisher IV amb presència d'hematoma parenquimatós i fent una pauta curta de tractament. Si el pacient presenta crisis epilèptiques sí que s'ha d'iniciar tractament anticomicial de forma immediata. No és recomana l'ús de fenitoïna per què s'ha associat amb un pitjor pronòstic i major taxa de complicacions mèdiques (55). El fàrmac recomanat és Levetiracetam, amb una dosi de càrrega de 20mg/kg en infusió endovenosa (ev) seguida per una dosi de 10mg/kg dos cops al dia ev o enteral (56).

La presència de crisis subclíniques i estatus no convulsiu s'associa a un augment de la mortalitat als 3 mesos i un



pronòstic funcional i cognitiu pitjor (57). En aquests pacients l'ús del monitoratge amb EEG continu pot ser d'utilitat encara que no està clar el benefici del tractament antiepilèptic intens en aquests pacients ja que no es disposa d'assajos clínics randomitzats(54,58). En algunes guies recents de tractament neurocrític ja es recomana l'ús de monitoratge continu EEG en casos concrets(44).

Recomanacions

- L'ús de fàrmacs antiepilèptics de forma profilàctica no es recomana de forma sistemàtica. Es pot considerar en pacients amb HSA Fisher IV sobretot si associen un hematoma parenquimatós. Es recomana una pauta curta 3-7 dies de tractament (Nivell d'evidència 2b, Grau de recomanació B).
- El monitoratge amb EEG continu es pot considerar en pacients amb HSA i pobre estat neurològic que no millorin o que presentin un deteriorament neurològic de causa indeterminada (Nivell d'evidència 3, Grau de recomanació B).

Alteracions iòniques

La hiponatrèmia és el trastorn hidroelectrolític més comú que pot arribar a succeir fins al 30% dels pacients (4). Les causes més freqüents d'hiponatrèmia són la síndrome de la pèrdua de sal cerebral (SPSC) o la secreció inadequada d'hormona antidiürètica (SIADH). El tractament és diferent segons la causa i en cas de SPSC seria la reposició salina mentre que pel SIADH es recomana fer restricció hídrica. No obstant donat que la hipovolèmia i hipotensió es poden associar a un risc més alt de ICR no es recomana aquest tractament en pacients amb HSA. En aquests pacients es pot emprar el tractament amb hidrocortisona(4,5).

Recomanacions

- L'ús de fludrocortisona u hidrocortisona i sèrum hipertònic (1.5-3.5%) és raonable per a corregir la hiponatrèmia (Nivell d'evidència 2a, Grau de recomanació B).

Complicacions cardiorespiratòries

Canvis menors al ECG com taquicàrdia sinusal, T grans, inversió d'ona T, descens o elevació del ST, allargament del QT així com

elevacions de Troponina T són freqüents fins al 35% dels casos (4). Aquests canvis reflecteixen alteracions isquèmiques en l'subendocardi, com a conseqüència de l'estimulació simpàtica i descàrrega de catecolamines que es produeix en una HSA. En alguns casos poden arribar a desenvolupar lesió miocàrdica. En un 25% s'observen trastorns del moviment de la paret ventricular en l'ecocardiografia. Generalment aquestes alteracions són transitòries, resolent-se en 1-3 dies i són més freqüents en aquells pacients que desenvoluparan dèficit neurològic tardà. Un percentatge baix de pacients poden presentar disfunció cardíaca severa i destret respiratori (SDRA) amb hipoperfusió severa, reducció de la pressió de perfusió cerebral i augment del risc d'ICR (59). Alguns pacients poden presentar cardiopatia tipus Takotsubo (dilatació apical en forma de baló) el que també augmenta el risc d'ICR (60-62).

Recomanacions

- A l'ingrés i durant el seu procés més agut s'ha de fer ECG diari. A l'ingrés s'ha de fer corba de Troponines i si s'eleven, cal realitzar ecocardiograma i valorar monitoratge hemodinàmic (Nivell d'evidència 3. Grau de recomanació B).
- En cas d'instabilitat hemodinàmica, és recomanable valorar monitoratge de la despesa cardíaca amb tècnica invasiva. S'ha d'intentar mantenir la PPC dintre dels límits normals (Nivell d'evidència 3. Grau de recomanació B).

Tromboembolisme

La incidència de trombosi venosa profunda (TVP) després d'una HSA és variable segons les sèries descrites (2-24%) i el del trombosi pulmonar de 1.2-2% (63). El risc es major en pacients més greus. Es recomana l'ús de mitges de compressió pneumàtica externa tot i que la heparina de baix pes profilàctica estaria indicada a partir de 24 hores després de l'exclusió de l'aneurisma. S'ha de tenir en compte que els pacients amb HSA que requereixin tractaments neuroquirúrgics (drenatges, craniotomia) poden tenir un risc augmentat de sagnat amb l'heparina de baix pes (63,64).

Recomanació

- Es recomana l'ús de mesures de prevenció de TVP en tots els pacients amb HSA. Es recomana l'ús de mitges



pneumàtiques de compressió externa. Es pot iniciar heparina de baix grau 24 hores després de l'exclusió de l'aneurisma (Nivell d'evidència 2b. Grau de recomanació B).

B).

Alteracions de la Glicèmia

La hiperglucèmia és freqüent després d'una HSA. Tant la hiper com la hipoglucèmia s'han associat a un pitjor pronòstic (65). La hiperglucèmia augmenta el risc d'ICR (66). No hi ha estudis que hagin comparat el timming o el tractament agressiu en aquest pacients.

Recomanació

- Es recomana un control estricte de la glicèmia i el manteniment d' uns nivells de glucosa normals (80-200mg/dl) (Nivell d'evidència 2b, Grau de recomanació

Anèmia

La majoria de pacients amb HSA experimenten una caiguda d'hemoglobina durant l'hospitalització degut a diferents factors (44). L'anèmia s'ha associat amb un augment del risc d'ICR, no obstant, no s'han determinat els nivells òptims d'hemoglobina ni si la transfusió de sang millora el pronòstic (4).

Recomanació

- Es recomana minimitzar les pèrdues de sang i tractar l'anèmia en pacients amb HSA que tenen risc d'ICR. Es recomana mantenir uns nivells d'hemoglobina entre 8-10g/dl (Nivell d'evidència 2b, Grau de recomanació B).

Bibliografia

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016. 38-48 p.
- Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009 May;40(5):1557-63.
- De Rooij NK, Linn FHH, Van Der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: A systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2007;78(12):1365-72.
- Suarez JL. *Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage*. Continuum (Minneapolis, Minn). United States; 2015 Oct;21(5 Neurocritical Care):1263-87.
- Vivancos J, Gilo F, Frutos R, Maestre J, García-Pastor A, Quintana F, et al. Guía de actuación clínica en la hemorragia subaracnoidea. *Sistemática diagnóstica y tratamiento*. Neurologia. 2014. p. 353-70.
- Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. England; 2011 Jul;10(7):626-36.
- Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: Development, rupture and preventive management. *Nature Reviews Neurology*. 2016;12(12):699-713.
- Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European stroke organization guidelines for the management



- of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovascular Diseases*. p. 93–112.
9. Connolly ES, Rabinstein A a., Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2012;43(6):1711–37.
 10. Lovelock CE, Rinkel FGJE, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage Population-based study and systematic review. 2010;74:1494–501.
 11. Mackey J, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Kissela BM, Flaherty ML, et al. Stable incidence but declining case-fatality rates of subarachnoid hemorrhage in a population. *Neurology*. 2016;87(21):2192–7.
 12. Huang J, van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery*. United States; 2002 Nov;51(5):1101–7.
 13. Tjahjadi M, Heinen C, Konig R, Rickels E, Wirtz CR, Woischneck D, et al. Health-related quality of life after spontaneous subarachnoid hemorrhage measured in a recent patient population. *World neurosurgery*. United States; 2013 Feb;79(2):296–307.
 14. Kapapa T, Woischneck D, Tjahjadi M. Long-term health-related quality of life after spontaneous nontraumatic subarachnoid hemorrhage: self and proxy reports in a 10-year period. *World neurosurgery*. United States; 2014 Jan;81(1):105–9.
 15. Rinkel GJE, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Lancet Neurology*. Elsevier Ltd; 2011;10(4):349–56.
 16. Lo BWY, Fukuda H, Nishimura Y, Farrokhvar F, Thabane L, Levine MAH. Systematic review of clinical prediction tools and prognostic factors in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surgical neurology international*. India; 2015;6:135.
 17. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Critical Care*. 2015;19:309.
 18. Juvela S. Prehemorrhage risk factors for fatal intracranial aneurysm rupture. *Stroke*. United States; 2003 Aug;34(8):1852–7.
 19. Juvela S. Alcohol consumption as a risk factor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *BMJ (Clinical research ed)*. England; 1992 Jun;304(6843):1663–7.
 20. Tang C, Zhang TS, Zhou LF. Risk factors for rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(6):1–6.
 21. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(3):257–66.
 22. De Marchis GM, Lantigua H, Schmidt JM, Lord AS, Velander AJ, Fernandez A, et al. Impact of premorbid hypertension on haemorrhage severity and aneurysm rebleeding risk after subarachnoid haemorrhage. *Journal of neurology, neurosurgery*,



- and psychiatry. England; 2014 Jan;85(1):56–9.
23. Boogaarts HD, van Lieshout JH, van Amerongen MJ, de Vries J, Verbeek ALM, Grotenhuis JA, et al. Aneurysm diameter as a risk factor for pretreatment rebleeding: a meta-analysis. *Journal of neurosurgery*. United States; 2015 Apr;122(4):921–8.
 24. Dorhout Mees SM, Molyneux AJ, Kerr RS, Algra A, Rinkel GJE. Timing of aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage: Relationship with delayed cerebral ischemia and poor outcome. *Stroke*. 2012;43(8):2126–9.
 25. Rawal S, Alcaide-Leon P, Macdonald RL, Rinkel GJE, Victor JC, Krings T, et al. Meta-analysis of timing of endovascular aneurysm treatment in subarachnoid haemorrhage: inconsistent results of early treatment within 1 day. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2017 Mar;88(3):241 LP-248.
 26. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJE, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Cochrane database of systematic reviews*. England; 2013 Aug;(8):CD001245.
 27. Germans MR, Post R, Coert BA, Rinkel GJE, Vandertop WP, Verbaan D. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid hemorrhage (ULTRA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. England; 2013 May;14:143.
 28. Flaherty K, Bath PM, Dineen R, Law Z, Scutt P, Pocock S, et al. Statistical analysis plan for the “Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage” (TICH-2) trial. *Trials*. England; 2017 Dec;18(1):607.
 29. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*. United States; 1996 Jan;84(1):35–42.
 30. Linzey JR, Williamson C, Rajajee V, Sheehan K, Thompson BG, Pandey AS. Twenty-four-hour emergency intervention versus early intervention in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*. Journal of Neurosurgery Publishing Group; 2017 Jul;1–7.
 31. Raya AK, Diringner MN. Treatment of subarachnoid hemorrhage. *Critical care clinics*. United States; 2014 Oct;30(4):719–33.
 32. Hall B, Parker DJ, Carhuapoma JR. Thrombolysis for intraventricular hemorrhage after endovascular aneurysmal coiling. *Neurocritical care*. United States; 2005;3(2):153–6.
 33. Nieuwkamp DJ, Verweij BH, Rinkel GJE. Massive intraventricular haemorrhage from aneurysmal rupture: patient proportions and eligibility for intraventricular fibrinolysis. *Journal of neurology*. Germany; 2010 Mar;257(3):354–8.
 34. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nature reviews Neurology*. England; 2014 Jan;10(1):44–58.
 35. Vergouwen MDI, Ildigwe D, Macdonald RL. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke*. United States; 2011 Apr;42(4):924–9.
 36. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdevicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a



- multidisciplinary research group. *Stroke*. United States; 2010 Oct;41(10):2391–5.
37. Dasenbrock HH, Rudy RF, Rosalind Lai PM, Smith TR, Frerichs KU, Gormley WB, et al. Cigarette smoking and outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a nationwide analysis. *Journal of Neurosurgery*. Journal of Neurosurgery Publishing Group; 2017 Oct;1–12.
 38. Dorhout Mees SM, Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Cochrane database of systematic reviews*. England; 2007 Jul;(3):CD000277.
 39. Barker FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *Journal of Neurosurgery*. Journal of Neurosurgery Publishing Group; 1996 Mar;84(3):405–14.
 40. Kronvall E, Undren P, Romner B, Saveland H, Cronqvist M, Nilsson OG. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration. *Journal of neurosurgery*. United States; 2009 Jan;110(1):58–63.
 41. Soppi V, Kokki H, Koivisto T, Lehtonen M, Helin-Tanninen M, Lehtola S, et al. Early-phase pharmacokinetics of enteral and parenteral nimodipine in patients with acute subarachnoid haemorrhage - a pilot study. *European journal of clinical pharmacology*. Germany; 2007 Apr;63(4):355–61.
 42. Abboud T, Andresen H, Koeppen J, Czorlich P, Duehrsen L, Stenzig J, et al. Serum levels of nimodipine in enteral and parenteral administration in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta neurochirurgica*. Austria; 2015 May;157(5):763–7.
 43. Huang R, Jiang F, Feng Z, Wang T. Nicardipine in the treatment of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a meta-analysis of published data. *Acta neurologica Belgica*. Italy; 2013 Mar;113(1):3–6.
 44. Diringner MN, Bleck TP, Hemphill JC, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Recommendations from the neurocritical care society's multidisciplinary consensus conference. *Neurocritical Care*. 2011. p. 211–40.
 45. Biondi A, Le Jean L, Puybasset L. Clinical experience of selective intra-arterial nimodipine treatment for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *AJNR*. American journal of neuroradiology. United States; 2006. p. 474; author reply 474.
 46. Dabus G, Nogueira RG. Current options for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm: a comprehensive review of the literature. *Interventional neurology*. Switzerland; 2013 Oct;2(1):30–51.
 47. Park E-S, Kim D-W, Kang S-D. Endovascular Treatment of Symptomatic Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Three-year Experience. *Journal of cerebrovascular and endovascular neurosurgery*. Korea (South); 2017 Sep;19(3):155–61.
 48. Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YBWEM. Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-



- analysis update. *Stroke*. United States; 2010 Jan;41(1):e47-52.
49. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. England; 2014 Jul;13(7):666-75.
 50. Shen J, Huang K-Y, Zhu Y, Pan J-W, Jiang H, Weng Y-X, et al. Effect of statin treatment on vasospasm-related morbidity and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurosurgery*. United States; 2017 Aug;127(2):291-301.
 51. Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, van Kooten F, Kuijsten HAJM, Boiten J, et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. England; 2012 Jul;380(9836):44-9.
 52. Choi K-S, Chun H-J, Yi H-J, Ko Y, Kim Y-S, Kim J-M. Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : Incidence and Risk Factors. *Journal of Korean Neurosurgical Society*. Korea (South); 2009 Aug;46(2):93-8.
 53. Rhoney DH, Tipps LB, Murry KR, Basham MC, Michael DB, Coplin WM. Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. United States; 2000 Jul;55(2):258-65.
 54. Kondziella D, Friberg CK, Wellwood I, Reiffurth C, Fabricius M, Dreier JP. Continuous EEG monitoring in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocritical care*. United States; 2015 Jun;22(3):450-61.
 55. Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JI, Goldenberg FD, et al. Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *Journal of neurosurgery*. United States; 2007 Aug;107(2):253-60.
 56. Szaflarski JP, Sangha KS, Lindsell CJ, Shutter LA. Prospective, randomized, single-blinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurocritical care*. United States; 2010 Apr;12(2):165-72.
 57. De Marchis GM, Pugin D, Meyers E, Velasquez A, Suwatcharangkoon S, Park S, et al. Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. *Neurology*. United States; 2016 Jan;86(3):253-60.
 58. Witsch J, Frey H-P, Schmidt JM, Velazquez A, Falo CM, Reznik M, et al. Electroencephalographic Periodic Discharges and Frequency-Dependent Brain Tissue Hypoxia in Acute Brain Injury. *JAMA neurology*. United States; 2017 Mar;74(3):301-9.
 59. Veeravagu A, Chen Y-R, Ludwig C, Rincon F, Maltenfort M, Jallo J, et al. Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: a nationwide inpatient sample study. *World neurosurgery*. United States; 2014;82(1-2):e235-41.
 60. van der Bilt IAC, Hasan D, Vandertop WP, Wilde AAM, Algra A, Visser FC, et al. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. United States; 2009 Feb;72(7):635-42.
 61. van der Bilt I, Hasan D, van den Brink R, Cramer M-J, van der Jagt M, van Kooten F, et al. Cardiac dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with outcome. *Neurology*. United States; 2014 Jan;82(4):351-8.
 62. Zhang L, Wang Z, Qi S. Cardiac Troponin Elevation and Outcome after Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and



- Meta-analysis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases* : the official journal of National Stroke Association. United States; 2015 Oct;24(10):2375–84.
63. Nyquist P, Bautista C, Jichici D, Burns J, Chhangani S, DeFilippis M, et al. Prophylaxis of Venous Thrombosis in Neurocritical Care Patients: An Evidence-Based Guideline: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. *Neurocritical Care*. 2016;24(1):47–60.
64. Nyquist P, Jichici D, Bautista C, Burns J, Chhangani S, Defilippis M, et al. Prophylaxis of Venous Thrombosis in Neurocritical Care Patients: An Executive Summary of Evidence-Based Guidelines: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Critical Care Medicine*. 2017;45(3):476–9.
65. Schmutzhard E, Rabinstein AA. Spontaneous subarachnoid hemorrhage and glucose management. *Neurocritical care*. United States; 2011 Sep;15(2):281–6.
66. de Rooij NK, Rinkel GJE, Dankbaar JW, Frijs CJM. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of clinical, laboratory, and radiological predictors. *Stroke*. United States; 2013 Jan;44(1):43–54.



6.

Rehabilitació en l'ictus

La rehabilitació (RHB) després de l'ictus és un procés limitat en el temps i orientat per objectius que pretén aconseguir la màxima capacitat possible en cada cas per facilitar la independència i la reintegració a l'entorn familiar, social i laboral. La RHB ha d'abordar totes les possibles deficiències motores, sensibles, cognitives, conductuals, emocionals, funcionals i socials i ha d'implicar activament al pacient i als seus cuidadors o als seus familiars en el tractament i en la presa de decisions(1).

Model organitzatiu: equip d'RHB i àmbits d'atenció

L'equip d'RHB necessari per atendre pacients amb seqüeles d'ictus està format per un facultatiu expert en RHB que coordina un grup multidisciplinari de professionals (fisioterapeutes, infermers, terapeutes ocupacionals, neuropsicòlegs, treballadors socials i logopedes) que treballen conjuntament per tal d'aconseguir els objectius prèviament marcats(2,3).

A la fase aguda s'han d'avaluar les necessitats d'RHB en tots els pacients i l'àmbit d'atenció més adequat (2). L'RHB es pot fer en l'àmbit hospitalari o comunitari. Cal assegurar l'accés al tipus de servei d'RHB apropiat per a cada pacient(4).

Els criteris que s'han de tenir en compte en aquesta decisió són la intensitat i complexitat del programa d'RHB necessari, la tolerància o capacitat de resistència del pacient a l'RHB, la necessitat d'atenció mèdica i d'infermeria i el suport familiar i social que tingui el pacient. A l'alta de la unitat d'atenció aguda, els pacients amb necessitat d'hospitalització i capacitat de participar en programes d'alta intensitat han de ser tractats en unitats d'RHB intensiva on rebin un mínim de 3 hores diàries de fisioteràpia, teràpia ocupacional i/o logopèdia. En pacients seleccionats per les expectatives altes de millora amb una hospitalització curta i possibilitat de retorn a domicili, els programes d'RHB intensiva aconseguen millors resultats funcionals (5) i menys institucionalització a l'alta(2,6).

Els pacients amb discapacitat prèvia o baixa tolerància a les teràpies d'RHB han de seguir programes multidisciplinaris de mitjana intensitat (1 hora diària) en centre sociosanitaris. Així que l'estat mèdic i funcional ho permeti, s'ha de plantejar l'alta a domicili el més aviat possible, des de on podran seguir programes ambulatoris o domiciliaris segons els recursos disponibles i les consideracions individuals de cada pacient. Els serveis d'RHB hospitalaris i els comunitaris han d'estar altament coordinats en cada territori per assegurar la continuïtat del programa rehabilitador.

- A la fase aguda s'han d'avaluar les necessitats d'RHB en tots els pacients i l'àmbit d'atenció més adequat. (Nivell A).
- A l'alta de la Unitat d'Ictus, els pacients amb necessitat d'hospitalització i capacitat de participar en programes de rehabilitació d'alta intensitat han de ser tractats en unitats específiques amb professionals experts. (Nivell A).
- Els serveis d'RHB sociosanitaris i comunitaris han de disposar d'un equip expert en rehabilitació de l'ictus per tractar als pacients a l'alta de les unitats d'atenció aguda. (Nivell C).
- L'equip d'RHB ha d'incloure metges especialistes en RHB, fisioterapeutes, terapeutes ocupacionals, logopedes, infermers, treballadors socials (Nivell A) i neuropsicòlegs (Nivell C).
- El programa de rehabilitació ha d'incloure intervencions basades en l'evidència definides a les guies de pràctica clínica de referència (Nivell B).
- S'han d'utilitzar instruments vàlids i estandarditzats per avaluar les deficiències, limitacions de l'activitat i participació relacionades amb l'ictus (Nivell B).
- Els serveis de SUPORT A L'ALTA PRECOÇ són eficaços en pacients mèdicament estables amb discapacitats moderades o lleus (Nivell A).
- A l'alta hospitalària els pacients que ho necessitin han de seguir programes especialitzats ambulatoris o domiciliaris a càrrec d'equips multidisciplinaris d'RHB (Nivell A).
- Els serveis d'RHB hospitalaris i els comunitaris han d'estar altament coordinats en cada territori per assegurar la continuïtat del programa rehabilitador. (Nivell C).

Inici precoç, intensitat i durada de l'RHB

Entre els principis bàsics de l'RHB de l'ictus destaquen



l'inici precoç des de la fase aguda, la intensitat adequada, la continuïtat del procés al llarg de les diferents fases d'atenció, la participació activa de pacients i cuidadors i l'adequada tecnologia per a l'avaluació i el tractament de la discapacitat. L'RHB ha de començar tan aviat com s'hagi establert el diagnòstic i s'hagi assegurat el control de l'estat vital. Els pacients que inicien la rehabilitació durant la primera setmana després de l'ictus tenen menys discapacitat i més qualitat de vida a llarg termini que els que la inicien més tard(7).

Hi ha relació dosi-dependent entre la intensitat de l'RHB i la recuperació funcional després de l'ictus: la intensitat ha de ser la màxima que el pacient pugui tolerar, tot i que no es recomana l'RHB d'alta intensitat en les primeres 24 hores de l'ictus, especialment en els ictus més severos(8,9).

Tot i que la durada del programa d'RHB dependrà de la severitat de l'ictus, generalment el tractament s'allarga uns mesos sempre que s'identifiquin objectius funcionals assolir. Perllongar rutinàriament l'RHB més enllà de l'any postictus no ha demostrat beneficis(10). No obstant, a la fase crònica, els pacients han de tenir accés als serveis d'RHB per revisar les necessitats a llarg termini(11). Per exemple, per revisar les ortesis i productes de suport o per diferents complicacions (espasticitat, dolor...) que determinin un deterior funcional i la necessitat de intervencions concretes.

- Un cop assegurat l'estat vital després de l'ictus, l'RHB ha de començar el més aviat possible (Nivell A).
- Si no hi ha contraindicacions, la mobilització dels pacients ha de començar a les 24-48 hores de l'ictus (Nivell B).
- No es recomana l'RHB d'alta intensitat en les primeres 24 hores de l'ictus, especialment en els ictus més severos (Nivell A).
- El tractament rehabilitador ha de finalitzar quan no s'identifiquin objectius funcionals per assolir o quan el pacient no vulgui continuar (Nivell C).

Participació de pacients i cuidadors

Durant l'hospitalització, són necessaris els programes sistemàtics d'informació, educació i suport per a pacients i cuidadors: es redueix la necessitat d'institucionalització i millora la qualitat de vida a mig i llarg termini. Els cuidadors

han de rebre coneixements d'ergonomia i educació sanitària del maneig dels pacients abans de l'alta hospitalària(12).

- Els pacients i les seves famílies o cuidadors han de tenir una implicació precoç i activa en el procés de rehabilitació (nivell A).
- Abans de l'alta hospitalària els pacients i cuidadors han de rebre mesures específiques d'informació, formació i suport (Nivell A).

Afàsia i disàrtria

L'afàsia, el trastorn del llenguatge adquirit, és un deteriorament funcional comú després de l'ictus i està associada amb més dependència, menys participació social, pitjors resultats de rehabilitació i de qualitat de vida(13,14). Tot i estar demostrat el benefici, no es coneix la dosi ni la durada òptima de la logopèdia.

No es pot recomanar en la pràctica clínica afegir tècniques d'estimulació cerebral, encara experimentals.

El tractament informatitzat és beneficiós i es pot utilitzar per complementar el treball del logopeda. La disàrtria és una alteració de la parla relacionada amb la paràlisi, debilitat o incoordinació de la músculs fonatoris (15). Requereix tractament individualitzat amb tècniques específiques (respiració, fonació, producció de la parla...).

- Els pacients amb afàsia han de seguir tractament de logopèdia (Nivell A).
- La disàrtria requereix tractament de logopèdia (Nivell B).

Alteracions neuropsicològiques

Els dèficits cognitius i conductuals constitueixen una causa important de discapacitat després d'un ictus. Poden interferir negativament en la implicació del pacient en la rehabilitació, en la realització d'activitats de la vida diària (AVD), en la participació de l'individu en la societat i en la qualitat de vida tant del pacient com de la família(16). Tot pacient que ho requereixi ha de tenir accés a una avaluació neuropsicològica realitzada per un professional expert en neuropsicologia. La rehabilitació cognitiva és el tractament no farmacològic d'aquests dèficits: els objectius són restaurar les funcions



cognitives, aprendre estratègies de compensació i adaptar productes de suport per augmentar la independència de la persona (17). La realitat virtual i la teràpia amb suport musical estan demostrant efectes beneficiosos en els tractaments dels dèficits cognitius, però no hi ha prou evidència encara per recomanar-les en la pràctica clínica.

- És recomanable seguir RHB cognitiva per els dèficits d'atenció, memòria, funcions executives i negligència després de l'ictus (Nivell B).

Alteració de la funció motora

L'ictus pot afectar l'equilibri i la mobilitat de les extremitats impedit la capacitat de marxa i transferències. La marxa és una de les funcions més importants per les activitats de vida diària. Per caminar de manera segura els pacients poden requerir ortesis o bastons. Quan la marxa no és possible, pot ser necessari la prescripció de cadires de roda per els desplaçaments comunitaris(1,2). Els pacients amb trastorns de la funció motora han de ser tractats per fisioterapeutes experts en ictus. El tractament ha de ser individual i personalitzat. Hi ha evidències sòlides de que les tècniques de fisioteràpia són efectives en la recuperació de la funció motora quan són intenses, repetitives i orientades a tasques específiques(18).

Atès que s'obtenen millors resultats amb un tractament més intens, cal tenir en compte els sistemes automatitzats com la cinta rodant (amb o suspensió de pes) o els sistemes electromecànics.

- És recomanable seguir RHB de la marxa i l'equilibri orientat als dèficits específics (Nivell A).
- Es poden utilitzar més sistemes automatitzats com la cinta rodant, aparells robòtics (Nivell A) i sistemes no immersius de realitat virtual (Nivell B).
- Cal considerar la utilització de bastons i ortesis per millorar la marxa en pacients amb peu equí (Nivell A).

Limitació de les activitats de la vida diària

La majoria de pacients amb ictus presenten dèficits de l'extremitat superior, sobretot parèsia i dèficits sensitius. L'actuació de la teràpia ocupacional en la persona que ha patit

un ictus està encaminada a afavorir la conservació o adquisició de la màxima autonomia o independència en el seu entorn. El terapeuta ocupacional promou la restauració de la funció i la participació en activitats d'autocures, domèstiques, laborals i socials(1-4). S'inclouen AVD bàsiques (alimentació, vestit, higiene, bany, etc.) i AVD instrumentals (tasques domèstiques, ús del telèfon, ordinador, timbres, etc.). La selecció de teràpies s'ha de considerar individualitzadament. Abans de l'alta hospitalària s'ha d'avaluar la necessitat de productes de suport personals i de l'entorn per fer possible l'activitat i la seguretat dels pacients en l'àmbit comunitari. El pacient i / o el seu cuidador han de rebre la formació adequada per fer un bon ús de l'equipament i cal fer avaluacions periòdiques per revisar la idoneïtat i l'ús de l'equipament ja que les necessitats del pacient poden canviar.

Els sistemes de realitat virtual (RV) (inicialment molt immersius, molt visuals, en entorns 3D) van incorporant sistemes interactius a través del tacte, que aporten major informació per al pacient. Sota el concepte de «robòtica» s'estan desenvolupant diferents dispositius passius o actius. A més de les màquines de tipus operatiu o «manipuladors», els exosquelets, utilitzats per l'operador amb articulacions que repliquen les de l'esquelet humà, permeten el suport gravitatori del braç, el que facilita l'exercici, i s'adapten a la tecnologia RV.

Una recent revisió conclou que la RV és més efectiva que les intervencions convencionals i aconsegueix millors resultats en la funcionalitat de l'extremitat superior en pacients amb ictus (19). La investigació haurà de dilucidar en el futur la dosi de RV més efectiva i el temps postictus òptim per aplicar-la.

- Tots els pacients amb dificultats en les AVD han de ser tractats per un equip multidisciplinari que inclogui un professional expert en teràpia ocupacional (Nivell A).
- En determinats pacients cal considerar la teràpia de restricció del costat sà (Nivell A).
- L'entrenament ha d'orientar-se a tasques funcionals i ha de ser repetitiu, entenedor per el pacient, i adaptable (Nivell A).
- Cal considerar la realitat virtual com a tractament complementari (Nivell A).
- Abans de l'alta hospitalària, cal fer una valoració de



l'equipament i les adaptacions de l'entorn necessàries per garantir la independència i la seguretat del pacient (Nivell A).

Complicacions: caigudes, espatlla dolorosa i espasticitat

El risc de caigudes és molt alt en els pacients que han patit un ictus. Durant els primers sis mesos, el 70% de pacients cauen. A més dels problemes de mobilitat, la pèrdua de densitat mineral òssia pot contribuir a la incidència augmentada de fractures de maluc.

L'espatlla dolorosa és freqüent després de l'ictus amb una incidència del 1-22% durant el primer any(20). Pot dificultar o fins i tot impedir la rehabilitació i s'associa amb estades hospitalàries més llargues i pitjors resultats funcionals. La subluxació escàpulo-humeral, la debilitat muscular a la fase inicial i l'espasticitat són els factors etiopatogènics més clarament implicats. L'educació del pacient i la família i el correcte posicionament de l'espatlla prevenen la seva aparició. El tractament dependrà de la causa del dolor (mobilització articular, electroestimulació neuromuscular, ortesis, bloqueig del nervi suprascapular...).

El maneig de l'espasticitat secundària a l'ictus ha de ser prioritari en els programes de RHB de l'ictus, donada la prevalença

d'aquest efecte, el seu impacte econòmic i la seva repercussió en la qualitat de vida de pacients i cuidadors(2, 21). Per a la prevenció i el tractament de les contractures cal considerar el correcte posicionament articular, els exercicis d'estirament muscular o l'adaptació d'ortesis posturals. Els fàrmacs orals antiespàstics són útils en el maneig de l'espasticitat generalitzada, però el seu us està limitat per els efectes secundaris com sedació. L'espasticitat generalitzada molt severa es pot tractar amb baclofè intratecal(22). La infiltració dels músculs espàstics amb toxina botulínica té prou evidència científica, i es recomana el seu ús en diversos patrons clínics d'espasticitat focal i de manera més precoç. La utilització de mitjans de localització muscular com l'electroestimulació muscular i la ecografia millora els resultats de la infiltració.

- Es recomana seguir un programa formal de prevenció de caigudes abans de l'alta hospitalària (Nivell A).
- Quan l'espasticitat es la causa de dolor a l'espatlla, s'ha de considerar les infiltracions amb toxina botulínica dels músculs subescapular i pectoral major (Nivell B).
- La infiltració de toxina botulínica en músculs de l'extremitat superior i inferior està recomanada per millorar la mobilitat activa i passiva, les activitats de vida diària i la marxa (Nivell A).

Bibliografia

1. Guia de Pràctica Clínica de l'Ictus. Pla Director de la Malaltia Vascular Cerebral. Departament de Salut i Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Barcelona 2005. Disponible en: <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/aatrm/html/ca/dir303/doc9759.html>
2. Winstein, C. J., Stein, J., Arena, R., Bates, B., Cherney, L. R., Cramer, S. C., Zorowitz, R. D. (2016). Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* (Vol. 47). <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000098>.
3. Duarte E, Alonso B, Fernández MJ, Fernández JM, Flórez M, García-Montes I, et al. Rehabilitación del ictus: modelo asistencial. Recomendaciones de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física, 2009. *Rehabilitación (Madr)*. 2010; 44(1): 60-68.
4. Best Practice Guidelines for Stroke Rehabilitation Management, Heart and Stroke Foundation of Ontario, 2003, <<http://209.5.25.171/>>).



5. Chan L, Sandel ME, Jette AM, Appelman J, Brandt DE, Cheng P, Teselle M, Delmonico R, Terdiman JF, Rasch EK. Does postacute care site matter? A longitudinal study assessing functional recovery after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(4):622-9.
6. Deutsch A, Granger CV, Heinemann AW, Fiedler RC, DeJong G, Kane RL, Ottenbacher KJ, Naughton JP, Trevisan M. Poststroke rehabilitation: outcomes and reimbursement of inpatient rehabilitation facilities and subacute rehabilitation programs. *Stroke.* 2006;37:1477-1482.
7. Musicco M, Emberti L, Nappi G, Caltagirone C; Italian Multicenter Study on Outcomes of Rehabilitation of Neurological Patients. Early and long-term outcome of rehabilitation in stroke patients: the role of patient characteristics, time of initiation, and duration of interventions. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003 Apr;84(4):551-8.
8. AVERT Trial Collaboration Group, Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RI, Thrift AG, Ellery F, Collier J, Churilov L, Moodie M, Dewey H, Donnan G. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2015;386:30]. *Lancet.* 2015;386:46-55.
9. Quinn TJ, Paolucci S, Sunnerhagen KS, Sivenius J, Walker MF, Toni D, Lees KR; European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Evidence-based stroke rehabilitation: an expanded guidance document from the European Stroke Organisation (ESO) guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *J Rehabil Med.* 2009 Feb;41(2):99-111.
10. Aziz NA, Leonardi-Bee J, Phillips M, Gladman JR, Legg L, Walker MF. Therapy-based rehabilitation services for patients living at home more than one year after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16;(2):CD00595.
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with stroke: rehabilitation, prevention and management of complications, and discharge planning. Edinburgh (United Kingdom): SIGN; 2002.
12. Forster A, Brown L, Smith J, House A, Knapp P, Wright JJ, Young J. Information provision for stroke patients and their caregivers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD001919.
13. Zhang J, Yu J, Bao Y, Xie Q, Xu Y, Zhang J, et al. Constraint-induced aphasia therapy in post-stroke aphasia rehabilitation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2017;1-15.
14. Speech and language therapy for aphasia following stroke. Brady MC, Kelly H, Godwin J, Enderby P, Campbell P. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 1; (6):CD000425.
15. Mitchell C, Bowen A, Tyson S, Butterfint Z, Conroy P. Interventions for dysarthria due to stroke and other adult-acquired, non-progressive brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 25;1:CD002088.
16. Van Rijsbergen MWA, Mark RE, de Kort PLM, Sitskoorn MM. Prevalence and profile of poststroke subjective cognitive complaints. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases.* 2015; 24: 1823-1831.
17. McClure JA, Salter K, Foley N, Mahon H, Teasell R. Adherence to Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care: vascular cognitive impairment screening and assessment practices in an Ontario inpatient stroke rehabilitation facility.



Top Stroke Rehabil. 2012;19:141–148.

18. Veerbeek JM, van Wegen E, van Peppen R, van der Wees PJ, Hendriks E, Rietberg M, Kwakkel G What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014 Feb 4;9(2):e87987.
19. Laver KE, Lange B, George S, Deutsch JE, Saposnik G, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11. Art.No.: CD008349.
20. Vinisko R, Yusuf S, Behalf O. Chronic Pain Syndromes After Ischemic Stroke. 2013;1238–44.
21. Foley N, Pereira S, Salter K, Fernandez MM, Speechley M, Sequeira K, Miller T, Teasell R. Treatment with botulinum toxin improves upper-extremity function post stroke: a systematic review and meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2013;94:977–989.
22. Francisco GE, Yablon SA, Schiess MC, Wiggs L, Cavalier S, Grissom S. Consensus panel guidelines for the use of intrathecal baclofen therapy in poststroke spastic hypertonia. Top Stroke Rehabil. 2006;13:74–85.



7.

Relació d'autors

- Abilleira, Sònia. Pla director malaltia vascular cerebral. Agència de qualitat i avaluació Sanitàries de Catalunya
- Arboix, Adrià. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona
- Barrachina, Oriol. Resident de Neurologia. Servei de Neurologia. Hospital Parc Taulí. Sabadell
- Camps-Renom, Pol. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- Cánovas, David. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital Universitari Parc Taulí. Sabadell
- Cardona, Pere. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat
- Ciurans, Jordi. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital de Granollers
- Clavé, Pere. Cirurgià Digestiu. Unitat d'Exploracions Funcionals Digestives. Hospital de Mataró
- Cocho, Dolores. Neuròloga. Servei de Neurologia. Hospital de Granollers
- Cuadrado, Elisa. Neuròloga. Servei de Neurologia. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona
- Delgado Mederos, Raquel. Neuròloga. Servei de Neurologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
- Duarte, Esther. Rehabilitadora. Servei de Medicina Física i Rehabilitació. Hospital de l'Esperança. Parc de Salut Mar. Barcelona
- Garcia, Sònia Maria. Neuròloga. Servei de Neurologia. Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi
- Giralt, Eva. Neuròloga. Servei de Neurologia. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona
- Gómez-Choco, Manuel. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi
- Gomis, Meritxell. Neuròloga. Servei de Neurologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona
- Krupinski, Jerzy. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital Universitari Mútua Terrassa
- Llull, Laura. Neuròloga. Servei de Neurologia. Hospital Clínic de Barcelona
- Martí-Fàbregas, Joan. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

- Mauri Capdevila, Gerard. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida
- Ois, Àngel. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona
- Palomeras, Ernest. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital de Mataró
- Pérez de la Ossa, Natàlia. Neuròloga. Servei de Neurologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona
- Purroy, Francesc. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida
- Rodríguez-Campello, Ana. Neuròloga. Servei de Neurologia. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona
- Rubiera, Marta. Neuròloga. Servei de Neurologia. Hospital Universitari de la Vall d'Hebron. Barcelona
- Serena, Joaquin. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona
- Silva, Yolanda. Neuròloga. Servei de Neurologia. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona
- Terceño, Mikel. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona
- Urra, Xabier. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital Clínic de Barcelona
- Ustrell, Xavier. Neuròleg. Servei de Neurologia. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII



Amb la col·laboració de

