

## **Presentación de la guía 2018**

La Sociedad Valenciana de Neurología publicó su primera guía para el manejo del ictus isquémico agudo en 1999, que se actualizó posteriormente en 2007.

Ofrecemos aquí una nueva actualización de la guía, en la que hemos añadido un capítulo dedicado a la neuroimagen y dado más relevancia a los tratamientos de reperfusión en fase aguda.

### ***Presentación de la primera edición***

*La enfermedad cerebrovascular es la tercera causa de muerte en el mundo occidental, tras la enfermedad coronaria y el cáncer, y es la primera causa de invalidez permanente. Un tercio de los Ictus mueren durante los 6 primeros meses, y dos tercios de los supervivientes presentan discapacidad. De ahí la importancia del tratamiento correcto de esta patología para evitar en la mayor medida posible la mortalidad y las secuelas. Recordamos la importancia de tratar el Ictus como UNA URGENCIA MÉDICA, que precisa atención hospitalaria inmediata para prevenir las complicaciones y evitar las recurrencias; para ello es imprescindible un diagnóstico etiológico certero, que permita el tratamiento preventivo adecuado a cada caso. Aunque existen excelentes protocolos, el Grupo de Ictus de la Sociedad Valenciana de Neurología decidió realizar una guía, que planteó sencilla y concreta, para el manejo del paciente con Ictus isquémico en la fase aguda. Esperamos que sea de utilidad para los profesionales dedicados al cuidado y manejo de estos pacientes.*

*Aida Lago Martín  
Presidente SVN Valencia Julio de 1999*

*Comisión de redacción de la primera edición  
Isabel Beltrán Blasco. Hospital General Universitario de Alicante.  
José Manuel Ferrer Casanova. Hospital Dr. Peset de Valencia.  
Daniel Geffner Sclarsky. Hospital General de Castellón.  
Aida Lago Martín. Hospital Universitario la Fe de Valencia.  
Vicente Medrano Martínez. Hospital General Universitario de Alicante.  
José-Manuel Moltó Jordá. Hospital General Universitario de Alicante.  
Jaume Morera Guitart. Hospital Marina Alta de Dénia.  
Ana Pareja Martínez. Hospital Arnau de Vilanova de Valencia.  
Inmaculada Plaza Macias. Hospital General de Elche.  
Alejandro Ponz de Tienda. Hospital Clínico Universitario de Valencia.  
Pilar Taberner Andrés. Hospital Dr. Peset de Valencia.  
José Tembl Ferrairó. Hospital Universitario la Fe de Valencia.  
Carlos Vilar Fabra. Hospital General de Castellón*

## **LISTA DE AUTORES edición 2018**

Ana Pareja; Sección de Neurología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.

María Boscá; Sección de Neurología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia.

Rafael Galiano; Servicio de Neurología, Hospital Doctor Peset, Valencia.

Raquel Chamarro; Unidad de Ictus, Hospital Clínico de Valencia.

Rosario Gil; Unidad de Ictus, Hospital Clínico de Valencia.

Alejandro Ponz; Unidad de Ictus, Hospital Clínico de Valencia.

Marina Campins; Unidad de Ictus Hospital La Fe, Valencia.

Aida Lago; Unidad de Ictus Hospital La Fe, Valencia.

Fernando Aparici; Neurointervencionismo vascular, Hospital La Fe, Valencia.

Dr. Nicolás López; Unidad de Ictus, Hospital General Universitario de Alicante.

Dr. Jose Ignacio Gallego; Sección de Neuroradiología; Hospital General Universitario de Alicante.

Cristina Soriano; Unidad de Ictus, Hospital General de Castellón.

Carlos Vilar; Unidad de Ictus, Hospital General de Castellón.

José Miguel Pons; Unidad de Ictus, Hospital General de Valencia.

Francisco Javier Domingo; Unidad de Ictus, Hospital General de Valencia.

# GUÍA DE TRATAMIENTO DEL ICTUS ISQUÉMICO EN FASE AGUDA

## ÍNDICE DE CAPÍTULOS:

1- TRATAMIENTO DE RECANALIZACIÓN EN EL ICTUS AGUDO:	
1.1 TROMBOLISIS INTRAVENOSA .....	pag 4
1.2 TRATAMIENTO INTRA ARTERIAL.....	pag 9
2- ANTICOAGULACIÓN EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO.....	pag 16
3- ANTIAGREGACIÓN EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO.....	pag 24
4- MANEJO DE LA TENSIÓN ARTERIAL EN EL EN EL ICTUS AGUDO.....	pag 27
5- TRATAMIENTO DE LA GLUCEMIA EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO....	pag 32
6- MANEJO Y PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES SISTÉMICAS EN EL ICTUS AGUDO.....	pag 38
7- NEUROIMAGEN EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO.....	pag 43

# **1- TRATAMIENTO DE RECANALIZACIÓN EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO:**

## **1.1 TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO ENDOVENOSO**

### **INTRODUCCIÓN:**

El tratamiento trombolítico para el ictus mediante la administración de alteplasa intravenosa es un tratamiento eficaz y seguro, autorizado en Estados Unidos desde 1996, en Canadá desde 1999 y en la Unión Europea desde 2002.

Aunque aumenta el riesgo de transformación hemorrágica del infarto ha demostrado un disminuir el riesgo de muerte y dependencia si se administra hasta 4'5 horas tras el inicio de los síntomas; el beneficio es mayor cuanto más precozmente se administre (De 0 a 1'5 horas: NNT 5; de 1'5 a 3 horas: NNT 9; de 3 a 4'5 horas: NNT 15)

El beneficio es similar independientemente de la edad o la severidad del déficit inicial, aunque en pacientes ancianos y en los casos con mayor déficit inicial el pronóstico final es peor, tanto en tratados como no tratados. (Recomendación clase I, nivel evidencia A)

Para que el balance riesgo/beneficio se mantenga es necesaria una selección adecuada de los pacientes, y para que se pueda beneficiar de este tratamiento el mayor número posible de pacientes debe establecerse un protocolo (código ictus) para la detección precoz y derivación prioritaria de los posibles candidatos a recibirlo a un centro donde se les pueda administrar, con criterios claros para su activación. En los centros hospitalarios debe existir también un protocolo donde consten los criterios de exclusión e inclusión para la utilización de la trombolisis iv y los pasos a seguir para la administración del tratamiento.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Diagnóstico clínico de ictus.

Las crisis epilépticas al inicio de los síntomas no son una contraindicación absoluta para el tratamiento, pero deben hacernos considerar la posibilidad que los síntomas se deban a focalidad transitoria postcrítica y que por lo tanto no estemos ante un ictus.

- Pacientes mayores de 18 años de edad: no hay suficiente experiencia en el uso del tratamiento trombolítico en la edad pediátrica, aunque se puede valorar su uso off label en casos seleccionados.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

### - Criterios de exclusión para cualquier tratamiento de recanalización:

- Pacientes dependientes (Rankin igual o mayor a 3 o Barthel menor a 80) o en situación terminal por otra patología (neoplasia...) En estos casos NO se debe activar el código ictus.
- Déficit neurológico ligero (NIHSS de 3 o menor): no es un criterio de exclusión absoluto, se debe valorar cada caso individualmente.
- Presencia de sangre en la TAC cerebral.

### - Criterios de exclusión para trombolisis intravenosa:

- Más de 4'5 horas desde el inicio de los síntomas, o tiempo de evolución desconocido, como por ejemplo, ictus al despertar (*en algunos centros pueden existir protocolos específicos para estos pacientes, pero en general están excluidos del tratamiento*)
- TA mayor de 185/105 que no se consiga controlar con medidas habituales.
- Glucemia menor de 50 o mayor de 400.
- Plaquetas inferiores a 100.000/ ml<sup>3</sup>
- Tratamiento con HBP (cualquier pauta) en las 24 horas previas.
- Uso de heparina no fraccionada con TTPA prolongado.
- Tratamiento con ACO:

Si es con anti vitamina K (sintrom), no se puede administrar el tratamiento trombolítico con INR mayor de 1'7.

Si es con NACO (apixaban, dabigatran, rivaroxaban): contraindicado si el fármaco se tomó en las últimas 12 horas, puede administrarse tratamiento trombolítico si ha transcurrido más tiempo desde la última toma. Además para dabigatran está disponible un antídoto (idarucizumab) que revierte el efecto del fármaco a los pocos minutos de su administración; en el caso de un paciente candidato a trombolisis IV que hubiera tomado dabigatran en las 12 horas previas podría plantearse la administración de idarucizumab y posteriormente realizar la trombolisis, aunque por el momento no hay evidencias al respecto.

- Diátesis hemorrágica conocida.
- Hemorragia grave manifiesta en los últimos 21 días (incluyendo sangrado gastrointestinal o urinario)
- Neoplasia con riesgo de hemorragia aumentado.
- Retinopatía hemorrágica (pe retinopatía diabética)
- Ictus (excepto AIT) o TCE grave en los 3 meses anteriores.
- Historia conocida o sospecha de antecedente de hemorragia intracraneal (cerebral, subaracnoidea o hemorragia por aneurisma)
- Antecedentes de lesión del SNC (neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o cirugía espinal, excluyendo la cirugía por hernia discal)

- Aneurismas arteriales o malformaciones vasculares.
- Punción de vaso sanguíneo no compresible (yugular o subclavia) en los 7 días anteriores
- Punción lumbar en los 7 días anteriores.
- Cirugía mayor o traumatismo grave en los 14 días anteriores.
- Masaje cardiaco externo traumático en los 10 días anteriores.
- Biopsia hepática o pulmonar en los 14 días anteriores.
- IAM en las 4 semanas anteriores.
- Endocarditis bacteriana o pericarditis.
- Pancreatitis aguda.
- Enfermedad hepática grave
- Enfermedad ulcerativa GI documentada en los 3 meses anteriores.
- Embarazo.
- Parto obstétrico en el mes anterior.

Si el paciente cumple criterios para activación del Código Ictus pero tiene alguna contraindicación para la administración de tratamiento trombolítico IV hay que comprobar si puede beneficiarse de tratamiento endovascular.

### **COMO ADMINISTRAR EL TRATAMIENTO:**

Para la administración del tratamiento trombolítico el paciente debe ser derivado a un centro hospitalario que reúna las características adecuadas para la administración del mismo:

- Cuando se detecte un caso que cumpla criterios para la activación del Código Ictus, si el paciente está en su domicilio, se contactará con el 112 para que se active el sistema de Código Ictus y el paciente sea derivado al centro hospitalario más próximo con capacidad para administrar tratamiento trombolítico.
- Si el paciente está ya en un centro hospitalario pero este no cuenta con Unidad de Ictus, se contactará con el centro de referencia correspondiente para el tratamiento de recanalización en el ictus agudo, mediante el sistema de contacto que tengan concertado (en la Comunidad Valenciana, se activará el sistema de Teleictus para evaluar al paciente y valorar la indicación de tratamiento trombolítico junto con el Neurólogo del centro de referencia)

Una vez en el centro hospitalario adecuado se realizarán las exploraciones necesarias para establecer la indicación del tratamiento y excluir contraindicaciones; como mínimo: TAC cerebral, hemograma, coagulación y bioquímica sanguínea y ECG de 12 derivaciones.

Tras comprobar que se cumplen los criterios para la administración del tratamiento se calculará la dosis según el peso del paciente, administrándose el 10% de la dosis total en bolo IV y el resto en perfusión (sin diluir con suero salino) a lo largo de 60 minutos (ver tabla).

Debe comprobarse periódicamente la situación clínica del paciente, administrando hipotensores si la TA excede 185mm Hg (sistólica) o 105 mmHg (diastólica).

El paciente tratado con alteplasa IV debe estar sujeto a un control estricto de TA y función neurológica; idealmente debería permanecer en una Unidad de Ictus al menos las 24h siguientes a la administración del tratamiento, o si esto no es posible en una unidad de cuidados intensivos.

No debe administrarse HBP ni tratamiento antiagregante durante esas primeras 24h, y debe realizarse un estudio de imagen de control (TAC o RM) a las 24h para descartar sangrado subclínico.

#### **POSIBLES COMPLICACIONES:**

- **SANGRADO:**

Si aparece sangrado en un punto accesible (encías, heridas cutáneas...) se aplicará presión y medidas hemostásicas locales pero no es necesario detener el tratamiento trombolítico.

Si es un sangrado severo que no se consigue controlar con medidas locales, o si se produce en un punto no accesible, debe pararse la perfusión de alteplasa y contactar con el servicio de Hematología para normalizar la hemostasia lo más rápido posible.

Si se produce un deterioro significativo de la función neurológica (empeoramiento de más de 4 puntos en la escala NIHSS) debe realizarse TAC cerebral urgente para descartar sangrado intracraneal. Si se aprecia sangrado se debe detener la perfusión de alteplasa, si esta aún no ha terminado, contactar con Hematología para restaurar la hemostasia y con Neurocirugía para valorar la necesidad de drenar el hematoma.

El sangrado cerebral se presenta en aproximadamente el 2-4% de los casos, aunque la mayoría son de pequeño tamaño y sin repercusión clínica. Si ocurre puede empeorar el pronóstico, pero no contrarresta el beneficio terapéutico sobre las secuelas de la enfermedad. Y aunque puede llegar a ser mortal, en conjunto no aumenta la mortalidad causada por el propio infarto cerebral.

- **ANGIOEDEMA**

En ocasiones pueden presentarse reacciones anafilactoides y angioedema (alrededor de un 1-4%), normalmente leves y transitorias, que suelen resolverse espontáneamente o con el tratamiento habitual de corticoides y antihistamínicos. Debe vigilarse su aparición sobre todo en el caso de pacientes tratados previamente con IECAs, ya que en ellos es más frecuente que se produzca esta complicación.

**BIBLIOGRAFÍA:**

- Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581.
- De Los Ríos la Rosa F, Khoury J, Kissela BM, et al. Eligibility for intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator within a population: the effect of the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) III Trial. *Stroke.* 2012;43(6): 1591-1595.
- Berrouschot J, Rother J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thomalla G. Outcome and severe hemorrhagic complications of intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator in very old ( $\geq 80$  years) stroke patients. *Stroke* 2005; 36:2421-5.
- Engelter ST, Reichhart M, Sekoranja L, Georgiadis D, Baumann A, Weder B, Müller F, Lüthy R, Arnold M, Michel P, Mattle HP, Tettenborn B, Hungerbühler HJ, Baumgartner RW, Sztajzel R, Bogousslavsky J, Lyrer PA. Thrombolysis in stroke patients aged 80 years and older: Swiss survey of IV thrombolysis. *Neurology* 2005; 65: 1795 - 1798.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebro-vasc Dis.* 2008;25(5):457-507.
- Fugate JE, Rabinstein AA. Contraindications to intravenous rtPA for acute stroke: a critical reappraisal. *Neurol Clin Pract.* 2013; 3(3):177-185.
- Hacke W, Donan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, Brott T, Frankel M, Grotta JC, Haley EC Jr, Kwiatkowski T, Levine SR, Lewandowski C, Lu M, Lyden P, Marler JR, Patel S, Tilley BC, Albers G, Bluhmki E, Wilhelm M, Hamilton S; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators ; NINDS alteplase Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment : pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS alteplase stroke trials. *Lancet* 2004; 363:768-74.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1317-1329.
- Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015 Jun 22. [Epub ahead of print]

## 1.2 TRATAMIENTO INTRA ARTERIAL DEL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

### INTRODUCCIÓN:

La terapia endovascular (TEV) en el ictus isquémico agudo asociado a oclusión de gran vaso, ha demostrado mejorar significativamente la independencia funcional sin aumentar la tasa de hemorragias sintomáticas ni mortalidad frente al tratamiento médico aislado, con una OR de 2.39 (metanálisis englobando los ensayos con stents recuperables).

En base a esta evidencia, nos vemos obligados a implementar estos tratamientos en la cadena asistencial del ictus, asegurando el acceso de los pacientes candidatos mediante el eficiente empleo de los recursos disponibles.

### ENSAYOS CLÍNICOS CON STENTS RECUPERABLES:

En 2015 se publicaron 5 ensayos clínicos de TEV que superaron las limitaciones de los predecesores y sentaron las bases para su aplicación. La adecuada selección de los pacientes en base a la existencia confirmada de oclusión de gran vaso, el empleo de stents recuperables y la reducción en la demora hasta el inicio del tratamiento se consideran pilares fundamentales para su éxito. En la siguiente tabla se resumen los criterios de inclusión y las principales características de los pacientes incluidos en el grupo de TEV.

Estudio	Criterios de inclusión					Características grupo TEV				
	n	Horas hasta punción n	Edad	NIHS	ASPECTS	n	Minutos hasta punción, (media)	Edad media	NIHS medio	ASPECTS medio
MR CLEAN	500	≤6	≥18	≥2	-	233	260	65,8	17	9
EXTEND-IA	70	≤6	-	-	-	35	210	68,6	17	-
ESCAPE	315	≤12	≥18	-	≥6 (TC)	165	241	71	16	9
SWIFT PRIME	196	≤6	18-80	8-29	≥6 (RM)	98	224	65	17	9
REVASCAT	206	≤8	18-85*	≥6	≥7 (TC) ≥6 (RM)	103	269	65,7	17	7

(\*)Tras inclusión de 160 pacientes se modificó el criterio de inclusión de 80 a 85 años con ASPECTS >8. TEV: tratamiento endovascular; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética.

## INDICACIONES del TEV:

1. Deberían recibir tratamiento endovascular, realizado preferentemente mediante stent recuperables, aquellos sujetos que cumplan todos los siguientes criterios (recomendación clase I, nivel evidencia A):
  - Ictus isquémico que ha recibido tratamiento con rtpa iv dentro de las primeras 4,5 horas desde el inicio sin alcanzarse la recanalización.
  - Independencia funcional previa medida mediante escala modificada de Rankin = 0–1.
  - Ictus secundario a oclusión de arteria carótida interna (ACI) cervical o arteria cerebral media (ACM) segmento M1.
  - Edad  $\geq$  18 años.
  - Puntuación NIHSS  $\geq$  6.
  - Puntuación ASPECTS  $\geq$  6.
  - Inicio del tratamiento (punción arterial) dentro de las 6 primeras horas desde el inicio de los síntomas.
  
2. Por otro lado, aunque los beneficios no están del todo establecidos, el tratamiento endovascular iniciado dentro de las primeras 6 horas puede ser razonable aplicarlo a pacientes cuidadosamente seleccionados que presenten un ictus isquémico en las siguientes circunstancias. La decisión final debe ser individualizada para cada paciente y a criterio del equipo multidisciplinar que atiende al paciente, teniendo especial cuidado de que no se acumulen diferentes condiciones en el mismo sujeto.
  - a. **Edad superior a 80 años.**

El beneficio del TEV se ha evidenciado también en este grupo de paciente aunque con menor margen y con mayores tasas de complicaciones. La edad no debe ser considerada en sí misma como criterio absoluto siempre que el paciente cumpla el resto de condiciones, no presente comorbilidades graves y su situación clínica permita tolerar el procedimiento.
  - b. **Edad menor de 18 años.**

Si el procedimiento es técnicamente viable, puede ser una opción terapéutica en casos seleccionados.
  - c. **No haber recibido tratamiento fibrinolítico iv previo.**

Aunque la evidencia es menor, la existencia de una contraindicación para la fibrinólisis iv es uno de los principales motivos de TEV primario y con resultados favorables, por lo que no debe ser considerado un criterio de exclusión.

d. **Uso de anticoagulantes.**

Este es uno de los principales motivos de TEV primaria (sin tratamiento fibrinolítico previo) y aunque los riesgos de complicaciones hemorrágicas pueden ser mayores, el procedimiento debe ser valorado individualmente por el equipo multidisciplinar dado el potencial beneficio. Esta recomendación incluye tanto a los pacientes anticoagulados con sintrom como aquellos con anticoagulantes de acción directa.

e. **NIHS < 6 puntos.**

Si el paciente cumple con todos los criterios establecidos en el punto 1 no parece razonable desestimar el tratamiento por una puntuación mínima de NIHS. Esta incongruencia clínico-vascular puede estar mantenida transitoriamente por una adecuada circulación colateral, siendo el principal riesgo su claudicación subaguda fuera de la ventana terapéutica.

f. **Oclusiones arteriales diferentes a ACI / M1.**

- i. En los ensayos clínicos se han incluido muy pocos pacientes con oclusiones de segmentos más distales de la ACM (M2 o M3) y arterias de menor calibre como las arterias cerebral anterior, posterior o vertebral. Por tanto, aunque técnicamente pueden ser realizados, la evidencia que respalda esta indicación así como el balance riesgo / beneficio es menor.
- ii. Trombosis de la arteria basilar. Tampoco disponemos de evidencia procedente de los ensayos clínicos, pero numerosos estudios describen las superiores tasas de recanalización con el TEV, asociadas en muchos casos a mejor pronóstico. Se debe contemplar este tratamiento en ventanas temporales de hasta 12 horas en casos de clínica establecida o 24 horas si fluctuante, desestimándolo en casos de coma establecido, abolición persistente de reflejos de tronco, o existencia en pruebas de neuroimagen (preferentemente RM) de lesión extensa en troncoencéfalo. Por encima de las 6 horas de evolución se recomienda realizar estudio RM con difusión para valorar el daño establecido.

g. **ASPECTS <6.**

Pacientes con estas puntuaciones han sido incluidos en algunos ensayos clínicos, pero los beneficios hasta el momento no están claros y las posibilidades de evolución favorable son bajas.

h. **Inicio indeterminado o > 6 horas.**

En estos casos, podría indicarse el tratamiento si se demostrara la existencia de tejido recuperable con bajo core isquémico (core menor 70 ml; mismatch por encima del 20%) mediante las técnicas de

neuroimagen apropiadas (TC perfusión, RM perfusión). La existencia de adecuada colateralidad es un dato pronóstico favorable.

Dos trabajos recientes (DAWN, DEFUSE 3) han demostrado que algunos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento endovascular hasta 24h después de iniciados los síntomas, siempre siguiendo estrictos criterios de selección.

i. **Dependencia previa.**

La situación de dependencia previa al ictus debe ser adecuadamente valorada por el equipo de guardia, especialmente en aquellas situaciones límite de EmR = 2 (independiente pero con alguna limitación) en el que el tratamiento puede ser beneficioso. En casos de EmR superiores a 2 y, sobre todo, asociados a lesiones cerebrales previas, la posibilidad de obtener un resultado funcional favorable con el TEV es bastante baja.

j. **Embarazo, alergia al contraste yodado, inestabilidad hemodinámica o hiperglucemia, trombofilias, endocarditis bacteriana.**

Todas ellas son circunstancias que requieren la aplicación de medidas específicas de precaución así como terapéuticas especiales para disminuir el riesgo de complicaciones. Si tales medidas pueden ser aplicadas y se considera por el equipo de guardia que el beneficio puede superar potencialmente los riesgos de no realizarlo, el tratamiento puede indicarse.

**CONTRAINDICACIONES del TEV:**

- Pacientes en situación de dependencia marcada por lesión cerebral previa
- Demencia moderada-severa
- Enfermedad concomitante grave o con mal pronóstico vital a corto plazo.
- Hemorragia cerebral aguda o transformación hemorrágica franca en el mismo territorio vascular afectado.
- Por riesgo de complicaciones hemorrágicas en situaciones de plaquetopenia (<50.000) o alteraciones importantes de la coagulación que no sean corregibles.
- En infartos por oclusión de arteria basilar, en casos de lesión extensa establecida en tronco, coma prolongado o abolición completa y persistente de los reflejos de tronco.

## **PROCEDIMIENTO:**

### **1. Fibrinolisis iv previa:**

Aunque el paciente sea candidato a recibir tratamiento endovascular, si no existe contraindicación el paciente debe recibir previamente el tratamiento fibrinolítico con rtpa iv (recomendación clase I, nivel evidencia A)

### **2. Tiempo de respuesta a la fibrinolisis iv:**

El objetivo del tratamiento endovascular debe ser conseguir reducir al mínimo el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la recanalización. Por tanto, la recanalización hasta un grado TICl 2b/3 debe ser lograda lo antes posible, preferentemente dentro de las 6 primeras horas. En la actualidad, no se recomienda mantener un tiempo de observación antes de iniciar el procedimiento endovascular para objetivar una respuesta clínica al rtpa iv. La cadena asistencial para el TEV de un paciente candidato debería iniciarse en el mismo momento de iniciarse el tratamiento intravenoso.

### **3. Técnica:**

El principal objetivo del TEV debe ser conseguir cuanto antes la recanalización del vaso (TICl 2b/3). Según los datos actuales, la mayor evidencia de la trombectomía mecánica procede de los ensayos que han empleado los stents recuperables. El empleo de otros dispositivos de trombectomía mecánica como la tromboaspiración puede ser razonable en determinadas circunstancias, quedando a criterio del equipo de neuroradiología su aplicación en cada caso concreto. El empleo de otras técnicas complementarias, como la fibrinolisis intraarterial, pueden ser razonables para conseguir el objetivo de un grado TICl 2b/3, si se completan dentro de las 6 primeras horas de evolución.

### **4. Manejo anestésico:**

Algunos registros han descrito una mayor tasa de complicaciones y peor evolución clínica en los pacientes sometidos a TEV y manejados mediante anestesia general frente a aquellos con sedación o sin anestesia. Aunque estos resultados pueden mostrar un sesgo de selección, es cierto que los cambios hemodinámicos, fundamentalmente la hipotensión, que con frecuencia se asocian a la inducción anestésica, puede afectar a los resultados. Por tanto, y hasta que se disponga de mayor evidencia, parece razonable que el manejo anestésico del paciente durante el procedimiento sea mediante una sedación consciente siempre que sea posible. De todas formas, la decisión última de la técnica seleccionada se individualizará en

función de los factores de riesgo del paciente, de la tolerancia al procedimiento y otras características clínicas.

**5. Angioplastia / stenting de la arteria carótida interna en fase aguda:**

La mayoría de los ensayos clínicos incluyeron pacientes con oclusión aterotrombótica de la ACI cervical y oclusiones en tándem demostrando el beneficio de la TEV en estos casos. Sin embargo, el manejo óptimo de la estenosis subyacente no queda bien establecido. La angioplastia simple puede aumentar el riesgo de reestenosis y recurrencia isquémica, mientras que la colocación en fase aguda de un stent conlleva el riesgo hemorrágico de precisar la doble antiagregación para evitar su trombosis. Aspectos como la estabilidad de la estenosis residual, la adecuada colateralidad intracraneal y el riesgo hemorrágico (fibrinólisis iv previa, tamaño estimado del infarto residual, etiología...) serán variables a tener en cuenta por el equipo multidisciplinar de guardia en la decisión de realizar un stenting en fase aguda o sólo angioplastia simple.

En caso de stenting en fase aguda, tampoco está establecido el mejor régimen de antiagregación. Los riesgos de trombosis aguda del stent y transformación hemorrágica del infarto deben ser adecuadamente balanceados:

- Si el paciente no ha recibido tratamiento con rtpa, puede ser razonable comenzar de forma precoz con doble antiagregación.
- Si el paciente ha recibido previamente rtpa, puede ser razonable iniciar en fase aguda antiagregación con inyesprin® iv durante el procedimiento y demorar a las 24 horas el inicio de la doble antiagregación para disminuir el riesgo de sangrado.

**6. Disección carótida cervical:**

La disección carotídea como responsable de ictus agudo requiere una alta sospecha. De cara a un procedimiento endovascular su detección es importante puesto que puede modificar la técnica empleada para cerciorarse de encontrarse en luz verdadera. No está bien establecido cual debe ser el manejo agudo endovascular de esta situación, aunque la baja tasa de recurrencias isquémicas con el tratamiento médico apoya, hasta una mayor evidencia, un manejo conservador. Factores como una adecuada colateralidad o flujo residual serán determinantes en la decisión de realizar un stenting en fase aguda, pudiendo seguirse las mismas recomendaciones que en el caso de la estenosis ateromatosa.

## BIBLIOGRAFÍA:

- 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;368(10):893-903.
- Berkhemer O a., Fransen PSS, Beumer D, et al. CLEAN: A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2014
- Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. EXTEND-IA. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. ESCAPE. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015.
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):1-11.
- Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. *Stroke*. 2015.
- 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 Jan 4;378(1):11-21
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, et al; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018 Jan 24

## **2- ANTICOAGULACIÓN EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO**

### **INTRODUCCIÓN:**

Durante décadas se han empleado fármacos anticoagulantes en la fase aguda del ictus. Las razones para su uso incluían detener el empeoramiento del déficit neurológico, prevenir la recurrencia precoz y mejorar el pronóstico neurológico. Sin embargo, la falta de evidencia en cuanto a seguridad y eficacia y los resultados negativos o poco concluyentes en los estudios han condicionado poco a poco su abandono.

### **HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF)**

El International Stroke Trial (IST) trató de evaluar el efecto de dos dosis subcutáneas de HNF dentro de las primeras 48 horas del ictus, asociadas en la mitad de los casos a AAS. Aunque la heparina fue efectiva en reducir el riesgo de recurrencia precoz de ictus, el incremento de la tasa de complicaciones hemorrágicas superó ampliamente dicho beneficio.

Otros estudios similares no han podido demostrar el beneficio neto global. Un estudio sueco falló en demostrar el beneficio de HNF en pacientes con ictus progresivo (3).

Un estudio italiano que aleatorizó pacientes con menos de 3 h de evolución del ictus agudo a administrar un bolus de heparina intravenosa con ajustes de aPTT, presentó una tasa de hemorragias intracraneales sintomáticas cinco veces superior a placebo, aunque el pronóstico a los 90 días era favorable al grupo de tratamiento. Esto sugería que podría ser razonable el uso de HNF en pacientes con ictus cardioembólico, pero no ha podido ser reproducido en otros estudios multicéntricos.

Un meta-análisis de anticoagulantes en pacientes con sospecha de ictus cardioembólico concluyó que la reducción de recurrencias era no significativa, se asociaba a un incremento de hemorragia intracraneal, y no había reducción ni en mortalidad ni en discapacidad a largo plazo. La heparina administrada como terapia puente no ha demostrado reducción del riesgo tromboembólico ni incremento de hemorragias, pero sí se ha asociado a una prolongación de la hospitalización y al desarrollo de trombocitopenia.

## **HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBP)**

A pesar de múltiples estudios con HBP en el ictus agudo tanto vía subcutánea como intravenosa, en general el resultado siempre ha sido negativo. El incremento del riesgo de hemorragias supera el posible beneficio en la prevención de eventos precoces. No se ha demostrado efecto en evitar el empeoramiento del déficit en la fase aguda ni en el pronóstico a los 3 meses. En un metanálisis de estudios que analizaban AAS o HBP, se encontró en el grupo de heparinas una reducción significativa del riesgo de tromboembolismo venoso, con un aumento del riesgo de hemorragia sintomática, sin encontrar diferencias en mortalidad, tasa de recurrencias o empeoramiento inicial del déficit neurológico, concluyendo que las heparinas no deben reemplazar el uso de AAS en el manejo del ictus agudo. Las HBPM tienen una evidencia robusta sobre su eficacia en la prevención de trombosis venosa profunda, pero no para sustituir a la HNF en otras indicaciones.

## **ANTICOAGULANTES EMPLEADOS COMO TERAPIA AÑADIDA**

La administración de antiagregantes o anticoagulantes está actualmente contraindicada en las primeras 24 horas tras el tratamiento de rTPA iv basado en el protocolo NINDS (10). Sin embargo, hay interés en disminuir el riesgo de reoclusión tras la recanalización exitosa inicial, tal y como utilizan los cardiólogos. En los pocos estudios llevados a cabo, por el momento tanto el éxito en la tasa de recanalización como el incremento de sangrados intracraneales, mantienen la contraindicación.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

Los resultados de diversos ensayos clínicos indican que hay un incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas con la administración precoz de HNF y HBPM, sin una disminución del riesgo de recurrencias precoces, incluyendo aquellas de origen cardioembólico.

La administración de anticoagulantes no disminuye el riesgo de empeoramiento clínico precoz. Los datos son insuficientes para indicar si los anticoagulantes podrían ser eficaces en algunos grupos potencialmente de alto riesgo, como aquellos con trombos intracardiacos o intrarteriales.

La eficacia de la anticoagulación urgente no se ha establecido para el tratamiento de los pacientes con disección arterial o enfermedad vertebrobasilar. El papel de los anticoagulantes como un complemento además de la fibrinólisis mecánica o farmacológica no ha sido establecida.

## **Recomendaciones:**

- 1.- La utilidad de la anticoagulación urgente en pacientes con estenosis severa de la arteria carótida interna ipsilateral a un accidente cerebrovascular isquémico no está bien establecida (Clase IIb; nivel de evidencia B).
- 2.- No se recomienda la anticoagulación urgente para el tratamiento de pacientes con ictus agudo con el objetivo de prevenir una recurrencia precoz, detener el empeoramiento neurológico o mejorar el pronóstico a largo plazo. (Clase III, nivel de evidencia A).
- 3.- No se recomienda mantener la anticoagulación para otras indicaciones en la fase aguda de ictus moderados a severos debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas intracraneales. (Clase III, nivel de evidencia A)
- 4.- No se recomienda el inicio de la terapia anticoagulante dentro de las 24 horas de tratamiento con rtPA intravenoso (Clase III ; nivel de evidencia B )

## **BIBLIOGRAFÍA:**

- Adams HP Jr, , Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al. Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34:1056–1083.
- International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569–1581
- Rödén-Jüllig A, Britton M. Effectiveness of heparin treatment for progressing ischaemic stroke: before and after study. *J Intern Med* 2000; 248:287–291
- 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.
- Sandercock P A, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane database Syst Rev* . 2008;(4):CD000024
- Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, Caso V. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2007;38:423–430.
- 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;279:1265–1272.
- Bath P, Leonardi-Bee J, Bath F. Low molecular weight heparin versus aspirin for acute ischemic stroke: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2002; 11:55–62

- Sandercock P A, Counsell C, Tseng MC. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(3):CD000119.
- 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
- Schmülling S, Rudolf J, Strotmann T, Grond M, Schneweis S, Sobesky J, et al. Acetylsalicylic acid pretreatment, concomitant heparin therapy and the risk of early intracranial hemorrhage following systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 2003; 16:183–190
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM. Guidelines for the early management of acute ischemic stroke. Stroke 2013; 44:870-947.

## **Manejo práctico de la anticoagulación tras la fase aguda del ictus. Prevención secundaria:**

La administración de tratamiento anticoagulante tras un ictus **requiere la realización previa de una TC craneal** para descartar hemorragia cerebral.

Momento del inicio de la anticoagulación:

Se recomienda **iniciar la anticoagulación** del 4º al 7º días tras presentar el ictus, salvo aquellos casos con AIT o ictus menor en los que se puede iniciar de forma precoz. Para ictus extensos se recomienda demorar la anticoagulación al menos 15 días.

Aquellos casos con transformación hemorrágica de un ictus isquémico o un hematoma intracraneal en los que el beneficio clínico mantenga la indicación, se recomienda retrasar de 2 a 4 semanas el inicio de la anticoagulación. (1, 2)

Las principales guías recomiendan preferiblemente un anticoagulante de acción directa (ACOD) en lugar de anti vitamina K como el Sintrom (con un INR ajustado de 2-3) debido a su beneficio clínico neto, ya que son al menos tan eficaces o superiores a los antivitamina K pero con menor tasa de sangrado, fundamentalmente intracraneal (3). En nuestro entorno, debemos de seguir la normativa de la Secretaría Autonómica de la Agencia Valenciana de Salud que restringe la financiación de los nuevos anticoagulantes a una serie de indicaciones claramente definidas. (4)

En el momento del inicio de la anticoagulación con Sintrom y debido a sus efectos protrombóticos en el periodo de inducción, se debe considerar la terapia puente con heparinas de bajo peso molecular (Enoxaparina sc. 60c/12; Bemiparina según peso c/24h) en aquellos pacientes con elevado riesgo de trombosis, como son los pacientes con ictus previo o una válvula mecánica (5). Sin embargo conviene indicar que en pacientes sin ictus previo un estudio reciente descarta la terapia puente en casos de cirugía programada, dado que no existen diferencias significativas en la prevención de eventos tromboembólicos y si un aumento considerable del riesgo de sangrado. (6)

En cuanto sea posible el paso a anticoagulantes orales, el paso será de la siguiente forma:

### **a) Fibrilación auricular no valvular:**

Se define como FAnv como aquella que no se asocia a una estenosis moderada a severa de la válvula mitral o otra valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado (prótesis o valvuloplastia). (2). La decisión entre Anti-vitamina K (p.e. Sintrom) o un anticoagulante de acción directa (ACOD), dependerá de la aplicación de los criterios y recomendaciones generales establecidos por la AEMPS y la resolución de la Secretaría

autonómica de la AVS sobre la prescripción y visado de inspección para el uso de Dabigatrán, Rivaroxabán, Apixabán y/o Edoxabán.(7)

\*Tratamiento con Sintrom:

Inducción con 2 ó 3 mgr día durante 3 días y al 4º día control TAO para ajuste de pauta. Se recomienda en estos casos el empleo de terapia puente los dos primeros días o hasta tener un INR igual o mayor a 2.

\*Tratamiento con nuevos anticoagulantes orales de acción directa (ACOD): Dabigatrán, Apixabán, Rivaroxabán, Edoxabán:

En todos los casos se precisa la determinación de la función renal antes de iniciar un NACO. En el caso de Apixabán y Edoxabán es necesario evaluar la función hepática. En todos los casos se recomienda un hemograma basal. Se iniciará según la pauta recomendada en cada caso. No se precisa terapia puente, pero si la llevase, la siguiente dosis se sustituiría por el nuevo anticoagulante con un rango de más menos 2 horas (2,5,6). No requiere controles hematológicos de rutina pero es necesario una adecuada educación sanitaria para asegurar una buena cumplimentación y adherencia terapéutica. En este sentido, se recomienda seguimiento programado del enfermo bien por personal facultativo ya sea el prescriptor o su médico de cabecera o personal de enfermería al menos en los meses 1, 3, 6 y 12 tras el inicio de la medicación. (2, 7, 8).

## **b) Otras indicaciones anticoagulación para prevención secundaria ictus: Sintrom**

La introducción con Sintrom no difiere de la que se realiza en los pacientes con FAnv (ver apartado anterior).

Como ya se ha indicado previamente no existe evidencia suficiente ni recomendación para el uso de anticoagulantes en la fase aguda del ictus, si bien ha existido un consenso en su empleo y se ha venido utilizando durante largo tiempo en las siguientes indicaciones:

- AIT de repetición a pesar de tratamiento antiagregante correcto.
- Infarto cerebral progresivo de territorio vertebrobasilar.
- Infartos cerebrales por trombosis de los senos venosos intracraneales.
- Infartos cerebrales por disección carotídea o vertebral.

Aunque no existen datos basados en ensayos clínicos en la fase aguda del ictus isquémico, se acepta que son **tributarios de tratamiento anticoagulante (Sintrom)** los pacientes con:

- AIT o infarto cerebral con una fuente cardíaca de émbolos (distinta de FA no valvular).

En el caso del AIT se podrá iniciar la anticoagulación en las primeras 24 horas, pero si se trata de un infarto isquémico, se recomienda esperar los tiempos ya referidos para evitar la transformación hemorrágica precoz (2). Inicialmente en las primeras 48 horas del ictus se puede administrar antiagregación plaquetaria con AAS, ya que se ha observado una disminución muy discreta pero significativa de la mortalidad y la discapacidad si la administración de la antiagregación es precoz (9).

**c) Situaciones generales en los que la ACO está contraindicada o ésta es un inconveniente (2):**

- Pacientes que no colaboren y no estén bajo supervisión. Ejemplos: pacientes con deterioro cognitivo significativo, alcohólicos o con trastornos psiquiátricos, no supervisados.
- Embarazo
- Hemorragia aguda (al menos durante las dos primeras semanas), incluyendo hemorragia gastrointestinal, intracraneal, urogenital o del sistema respiratorio, pericarditis aguda, derrame pericárdico o endocarditis infecciosa.
- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central.
- Hipertensión arterial grave o no controlada.
- Enfermedades renales o hepáticas graves (por el riesgo de sangrado).
- Alteración de la hemostasia adquirida o hereditaria con riesgo clínicamente relevante de hemorragia: hepatopatía asociada a coagulopatía, diátesis hemorrágica o discrasia sanguínea hemorrágica, trombocitopenias con recuentos plaquetares inferiores a 50.000/mm<sup>3</sup>, tratamiento concomitante con fibrinolíticos.

**Cambio de anticoagulantes orales (2):**

El paso de cualquier ACOD a Sintrom será iniciando el Sintrom tres días antes de retirar el ACOD o dos días antes si FG es inferior a 49ml/min.

El paso de Sintrom a cualquier otro ACOD o HBPM será cuando el INR sea inferior a 2.

El paso de HBPM a ACOD o viceversa, será sustituyendo el fármaco en la siguiente toma más menos dos horas.

**BIBLIOGRAFÍA:**

- Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento del ictus 2016. <http://www.sen.es/profesional/guias-y-protocolos/9-sin-categoria/1203-guia-oficial-para-el-diagnostico-y-tratamiento-del-ictus-2016>
- Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Diener, H.-C., Hacke, W., et al. (2015). Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 17(10), 1467–1507. <http://doi.org/10.1093/europace/euv309>

- Renda G, di Nicola M, De Caterina R. Net Clinical Benefit of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Phase III Atrial Fibrillation Trials. *Am J Med.* 2015 Sep;128(9):1007-14.
- Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. (IPT)
- Lip GYH, Douketis J. Perioperative management of patients receiving anticoagulants. Up to Date. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/perioperative-management-of-patients-receiving-anticoagulants#H2126501>. Actualizad: Apr 07, 2017. Consultado May 10, 2017.
- Douketis JD, Spyropoulos, AC, Kaatz S, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1501035
- Picazo P. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>. Actualizado Nov 21, 2016. Consultado May 10, 2017.
- Fácila L, Pons JM, Pérez J, et al. Programa FLUIR, para la mejora de la prevención del Ictus y la embolia sistema en pacientes con fibrilación auricular. Informe final. Departamento de Salud Valencia-Hospital General. Valencia 2017
- Jauch E, Saver J, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2013;44:870-947.

### **3- ANTIAGREGACIÓN EN EL ICTUS AGUDO**

#### **INTRODUCCIÓN:**

La antiagregación no forma parte de la estrategia terapéutica para el tratamiento primario del ictus isquémico agudo; sin embargo, ha demostrado ser eficaz en la prevención primaria y secundaria del mismo.

Se ha demostrado suficientemente que en la fase aguda del infarto cerebral se produce una activación plaquetaria que puede contrarrestarse con fármacos antiplaquetarios. Es por ello que, para ser eficaces en la fase aguda, estos fármacos se deben iniciar con rapidez así como mantener su tratamiento de forma indefinida si no existen contraindicaciones.

#### **INDICACIONES:**

- AIT de cualquier etiología excepto la cardioembólica.
- Ictus isquémico aterotrombótico, lacunar o indeterminado, o ictus cardioembólico en la fase aguda, antes de instaurar de forma segura la anticoagulación.

#### **TIEMPOS:**

- Inmediatamente tras diagnosticar un evento isquémico no sugestivo de ser tratado de urgencia (trombolisis intravenosa y/o intrarterial).
- 24-48 horas después del tratamiento de urgencia de un evento isquémico, siempre tras realizar TC Cerebral de control.

#### **FÁRMACOS:**

- AAS:
  - Indicación: Antiagregante de elección (ver indicaciones previas).
  - Dosis: Entre 100-300 mg/día. Dosis de carga inicial de 300mg.
  - Mecanismo de acción: Inhibe la ciclooxigenasa plaquetaria y endotelial, bloqueando la producción de tromboxano A2 por parte de la plaqueta y la conversión del ácido araquidónico a prostaciclina en el endotelio.
  - Propiedades farmacocinéticas: Absorción rápida en estómago y duodeno. El efecto perdura entre 7-10 días.

- Efectos secundarios: Dosis dependiente. Hemorragias sistémicas y cerebrales, intolerancia gastrointestinal (epigastralgia, nauseas, vómitos y/o estreñimiento).
- Clopidogrel:
  - Indicación: Intolerancia, contraindicación o tratamiento previo con AAS.
  - Dosis: Carga 300 mg para posteriormente pasar a 75 mg/día.
  - Mecanismo de Acción: Derivado de las tienopiridinas. Bloqueo selectivo e irreversible de la unión ADP con el receptor plaquetario PP2Y12.
  - Propiedades farmacocinéticas: Absorción en intestino y posterior metabolismo hepático. Inhibición máxima plaquetaria a las 2 horas con 300 mg y a los 4-7 días del tratamiento con 75 mg, efecto que desaparece a los 4-10 días tras la suspensión. Los inhibidores de la bomba de protones Omeprazol y Esomeprazol disminuyen su efecto.
  - Efectos secundarios: Diarreas y eventos cutáneos.
- Trifusal:
  - Indicación: Alternativa a AAS en pacientes con intolerancia gástrica o HTA mal controlada.
  - Dosis: 600mg/día o mejor 300mg/12horas.
  - Mecanismo de acción: Relacionado estructuralmente con los salicilatos. Inhibe el metabolismo del ácido araquidónico intraplaquetario sin interferir con el metabolismo del ácido araquidónico endotelial.
  - Propiedades farmacocinéticas: Vida media 7-10 días
  - Efectos secundarios: Similares a AAS aunque menos frecuentes.
- Cilostazol:
  - Indicación: claudicación intermitente. En población asiática, ha demostrado ser al menos tan eficaz como AAS en la prevención del ictus isquémico.
  - Dosis: 100 mg 2 veces al día .Tras de su administración oral, cilostazol se absorbe rápidamente alcanzando el equilibrio estacionario a los 4 días.
  - Mecanismo de acción: Inhibición de la fosfodiesterasa plaquetar
  - Propiedades farmacocinéticas: Vida media 11-13 días
  - Efectos secundarios: cefalea, diarrea.

- AAS + Dipyridamol: Asociación no comercializada en España
- AAS + Clopidogrel:
  - Indicaciones:
    - Indicación cardiológica: stent coronario durante el primer año.
    - Angioplastia y stent carotídeo durante 1-3 meses.
    - Ictus por estenosis intracraneal demostrada (90 días).
    - Ictus menor/AIT durante 90 días (estudio CHANCE en población asiática)
  - Dosis: 100mg AAS + 75 mg Clopidogrel diarios.
  - Mecanismo de acción: El de AAS y Clopidogrel.
  - Efectos secundarios. Los descritos previamente.
  - La asociación de AAS y Clopidogrel no está indicada de forma crónica.

#### **BIBLIOGRAFÍA:**

- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease.
- 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 Jul;45(7):2160-236.
- Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, Segura T, Tejada J, Lago A, Díez-Tejedor E; por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico. *Neurología* 2014;29:168-83.
- Zhang Q, Wang C, Zheng M, Li Y, Li J, Zhang L, Shang X, Yan C. Aspirin plus clopidogrel as secondary prevention after stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39:13-22.
- Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, Ohashi Y, Tanahashi N, Yamamoto H, Genka C, Kitagawa Y, Kusuoka H, Nishimaru K, Tsushima M, Koretsune Y, Sawada T, Hamada C; CSPS 2 group. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:959-68.

# 4- MANEJO DE LA TENSIÓN ARTERIAL EN EL ICTUS AGUDO

## Introducción

El manejo de la tensión arterial, durante la fase aguda del ictus, debe plantearse desde el inicio del proceso asistencial.

En la fase prehospitalaria, podemos encontrar, aunque no es habitual, hipotensión; que se define por la presencia de presiones significativamente por debajo de las encontradas en el estado premorbido o por cifras de tensión arterial sistólica (TAS)  $<120$  mmHg. En este caso, el mantener al paciente en posición horizontal y la perfusión de suero salino isotónico, han demostrado beneficio. Sin embargo, no hay datos definitivos sobre el beneficio de la intervención precoz sobre la TA en los casos de hipertensión, salvo en los casos de cifras extremas, por encima de 220 mmHg de sistólica.

La mayoría de pacientes experimentarán una reducción espontánea de la TA en las primeras 24 horas sin tratamiento. Los estudios con tratamiento antihipertensivo precoz en el ictus isquémico agudo han producido resultados conflictivos, mostrando algunos mejoría en el pronóstico y otros deterioro funcional.

## A: ICTUS ISQUÉMICO:

### HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

#### 1- Pacientes no candidatos a terapia de reperfusión:

Las guías actuales (1) recomiendan permitir una hipertensión arterial moderada en la mayoría de pacientes con ictus isquémico agudo.

Los límites para el tratamiento antihipertensivo en pacientes con ictus isquémico no candidatos a fibrinólisis son una TAS  $>220$ mmHg o TAD  $>120$ mmHg. En los pacientes que superen estos límites, un objetivo razonable es reducir la TA en un 15% las primeras 24h tras el ictus.

Las excepciones serían pacientes con comorbilidades (como disección aórtica, IMA, insuficiencia cardíaca descompensada, emergencia hipertensiva...), que requieran tratamiento agudo de la HTA.

Asimismo, se recomienda interrumpir temporalmente o reducir dosis (para prevenir el síndrome de deprivación especialmente descrito al suspender

betabloqueantes) del tratamiento antihipertensivo previo. El momento óptimo para reiniciar un tratamiento antihipertensivo a largo plazo no se ha establecido, parece razonable iniciarlo tras las primeras 24h del ictus en la mayoría de pacientes.

### **Fármacos a utilizar:**

Los antihipertensivos de elección son aquellos de duración de acción corta, que producen un descenso de la TA lento y gradual (inferior al 20%) y con mínimo efecto sobre los vasos cerebrales.

#### **A. Vía oral:**

Utilizaremos preferiblemente la vía oral y evitaremos en todo caso la vía sublingual.

Fármacos:

- Labetalol (50-100 mg)
- Captopril (25-50 mg) o Enalapril (5-20 mg)
- Nicardipino (20-30 mg)

El Labetalol está contraindicado en casos de asma, insuficiencia cardiaca, bradicardia grave y bloqueo AV de 2º o 3º grado. La dosis inicial es de 50mg en ancianos y 100 mg en adultosjóvenes cada 12 horas, puede aumentarse hasta 400mg cada 12 horas, para conseguir el control tensional.

#### **B. Vía intravenosa:**

La utilización de antihipertensivos intravenosos está justificada en los casos en que no pueden administrarse por vía oral y/o si existe una emergencia hipertensiva (fallo renal o cardíaco, IMA, disección aórtica).

Fármacos:

- Labetalol:

Dos alternativas:

1. Bolos de 10-20 mg en 1-2 minutos, repetible cada 10-20 minutos, hasta respuesta satisfactoria. Si se necesitasen más de 3 bolos de 20mg, puede iniciarse la siguiente pauta: Labetalol 100 mg en 100 ml de suero fisiológico en 30 minutos/ 6-8 horas.
2. Infusión: comenzar con 2 mg/min (máx 10 mg/min) hasta respuesta satisfactoria.

La dosis máxima total: 300-400 mg/ día.

Tras control de TA continuar con dosis de 50-100 mg cada 6-8 horas según

necesidades.

- Urapidilo:

Como alternativa al Labetalol, en caso de contraindicación.

Se inicia con 10-50 mg (se recomienda 25 mg) iv en bolus lento repetible a los 5 minutos si no hay control seguido de perfusión de mantenimiento de 4-8 mg/h iv.

- Nicardipino:

Alternativa a los mencionados anteriormente según la disponibilidad de cada centro.

Se inicia perfusión a 5 mg/h iv, aumentando 2.5 mg/h cada 5–15 minutos, máximo 15 mg/h; ajustar dosis cuando se alcance TA deseada.

- Nitroprusiato sódico:

En caso de que los anteriores no consigan controlar las cifras de TA o estén contraindicados. Debe evitarse en los casos en que exista hipertensión intracraneal, puesto que la aumenta.

- Comenzar con 5-10 ml/h (0.15-0.3 mg/Kg/min).
- Aumentar 5 ml/h (10mg/min) cada 5 minutos hasta TA diastólica < 140.
- Dosis máxima de 333ml/h (10 mg/Kg/min).
- Monitorización cada 5 minutos de TA durante la infusión de Nitroprusiato sódico y
- vigilar la hipotensión arterial.
- Tras conseguir el control de la TA continuar con Labetalol o Urapidilo.

## **2- Pacientes con ictus isquémico agudo candidatos a terapia de perfusión:**

Existen recomendaciones específicas, que incluyen una reducción de la TA por debajo de 185/110 para cualificar al paciente para el tratamiento fibrinolítico. Una vez administrado el tratamiento con rtPA iv, la TA debe mantenerse por debajo de 180/105 mmHg para limitar el riesgo de hemorragia intracerebral.

- **Previo al tratamiento con rtPA iv si TA >185/110 mm Hg:**

-Labetalol 10–20 mg iv en 1–2 minutos, repetible 1 vez; o

-Nicardipino iv según pauta comentada previamente.

-Otros fármacos pueden considerarse cuando sea apropiado.

-Si no se consigue mantener la TA debajo de 185/110 mm Hg, no administrar rtPA.

- **Tratamiento de la TA durante y tras el tratamiento con rtPA para mantener la TA <180/105 mm Hg:**

Monitorizar la TA cada 15 minutos las primeras 2 horas desde el inicio del tto con rtPA, luego cada 30 minutos durante 6 horas, y luego cada hora durante 16 horas. Si la TA >180/105 mm Hg:

- Labetalol* 10 mg iv seguido de infusión iv continua a 2–8 mg/min; o
- Nicardipino* iv según pauta comentada previamente.
- Si la TA no se controla o la TAD >140 mm Hg, considerar *nitroprusiato sódico*.

## **HIPOTENSIÓN ARTERIAL**

La hipotensión arterial durante la fase aguda del ictus es excepcional. Si aparece debe

buscarse una causa y establecer el tratamiento adecuado, debiendo descartarse procesos asociados: infarto agudo de miocardio, hemorragia digestiva, disección aórtica o embolia pulmonar. La corrección de la hipovolemia y la optimización del gasto cardiaco son prioritarios en esta fase. Utilizaremos soluciones cristaloides para la corrección de la volemia y fármacos vasopresores si es necesario. Se debe mantener las cifras de tensión por encima de 110 mmHg de sistólica y 70 mmHg de diastólica, ya que por debajo de estas cifras, se ha demostrado que los ictus tienen peor pronóstico vital y funcional (1). Se debe evitar soluciones hipotónicas, como glucosado al 5%, o salino al 0.45%, pues una proporción se distribuye al espacio intracelular y puede exacerbar el edema cerebral isquémico.

## **B: HEMORRAGIA INTRACEREBRAL (HIC):**

En el caso de la hemorragia intracerebral espontánea sí que hay un cambio en las recomendaciones del tratamiento de la HTA en fase aguda. Estudios observacionales con neuroimagen han mostrado que no hay penumbra isquémica significativa en la HIC, identificando el halo perihematoma como plasma extravasado. En este sentido, diversos ensayos clínicos han mostrado seguridad y eficacia en el tratamiento antihipertensivo precoz e intensivo en los pacientes con HIC espontánea.

Las recomendaciones actuales (2) son las siguientes:

1. Para pacientes con HIC con TAS entre 150 y 220 mm Hg y sin contraindicación para el tratamiento antiHTA agudo, el descenso precoz de TAS a 140 mm Hg es seguro (*Clase I; Nivel de Evidencia A*) y puede ser efectivo para mejorar el pronóstico funcional (*Clase IIa; Nivel de Evidencia B*).
2. Para pacientes con HIC con TAS >220 mm Hg, o con comorbilidades como insuficiencia cardiaca, disección aórtica, infarto agudo de

miocardio e insuficiencia renal, considerar la reducción agresiva de la TA con una infusión intravenosa continua y monitorización frecuente de la TA (*Clase IIb; Nivel de Evidencia C*).

**BIBLIOGRAFÍA:**

- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. 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.
- Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and 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;46:2032–2060.

# 5- MANEJO DE LA GLUCEMIA EN EL ICTUS AGUDO

## HIPERGLUCEMIA

### INTRODUCCIÓN Y RECOMENDACIONES GENERALES:

La hiperglucemia en el ictus isquémico agudo es frecuente y se asocia a un peor pronóstico vital y funcional. Puede deberse a una enfermedad diabética previa conocida o no, o bien constituir una hiperglucemia de estrés. Se ha identificado 155 mg/dL como aquel valor a partir del cual se asociaría un peor pronóstico en los pacientes con ictus. En cualquier caso, se intentará mantener a los pacientes en niveles inferiores a 155-180mg/dL, instaurando controles de glucemia capilar periódicos y tratando rápidamente la hipoglucemia, cuando se detecta. En general se desaconseja el uso de sueros glucosados en las primeras 48h tras el ictus isquémico.

La corrección exhaustiva con insulina IV no ha mostrado beneficios en la recuperación funcional tras el ictus y puede provocar hipoglucemias graves, por lo que no se recomienda su uso sistemático.

### ¿COMO Y CUANDO CONTROLAR LA GLUCEMIA?:

En el momento del ingreso en urgencias se determinará la glucemia digital/venosa.

- En diabéticos conocidos o cuando la glucemia en urgencias sea superior a 140mg/dL se determinará la hemoglobina glicosilada (HbA1c), si no se ha realizado en los tres meses previos. Este factor puede ayudar a identificar hiperglucemias de estrés (HbA1c normal), pacientes con prediabetes (HbA1c entre el 5,7 al 6,4%) o diabetes (HbA1c  $\geq$ 6,5%) no diagnosticados.
- En los pacientes que no sean diabéticos conocidos y presenten cifras de glucemia basal elevadas de modo persistente durante el ingreso, una vez estabilizados se realizarán pruebas adicionales para estudiar una posible diabetes mellitus, por ejemplo mediante la prueba de sobrecarga oral de glucosa. Se recomienda repetir estas determinaciones a los tres meses.
- Si la glucemia en urgencias es superior a 140mg/dL y el paciente no es diabético conocido, se programarán controles de glucemia digital cada 6h en pacientes en ayuno, y controles preprandiales (desayuno, comida y cena) si se alimentan, al menos durante 48h (si las cifras de los controles son normales) o por tiempo más prolongado si están alteradas

o el paciente es diabético conocido. Se pautará tratamiento con insulina según se indica a continuación.

- En pacientes diabéticos conocidos en control con ADO domiciliario, se recomienda su discontinuación y realizar el control glucémico con Insulina.

## ¿CÓMO UTILIZAR LA INSULINA?:

### Tipos de insulina:

<b>Insulina Basal</b>	<b>Inicio</b>	<b>Pico</b>	<b>Duración</b>
Glargina ( <i>Lantus</i> )	1-2h	Sin pico	18-24h
Detemir ( <i>Levemir</i> )	1-2h	2-3h	16-20h
NPH ( <i>Insulatard</i> )	2-4h	4-8h	8-14h
<b>Insulina Prandial</b>	<b>Inicio</b>	<b>Pico</b>	<b>Duración</b>
Regular( <i>Actrapid</i> )	45-60 min	2-3h	8-14h
Análogos rápidos	5-15 min	30 min	2-4h
Glulisina ( <i>Apidra</i> )			
Lispro ( <i>Humalog</i> )			
Aspart ( <i>Novorapid</i> )			

### Cálculo de la dosis total diaria de insulina:

- En pacientes diabéticos conocidos en tratamiento previo con ADOs, o en los pacientes que no sean diabéticos conocidos y tengan glucemia en urgencias > 180mg/dL, la dosis total diaria (DTD) de insulina será: 0,4 UI/kg peso/día; se divide en Basal (50%) y Prandial (50% repartido en tres dosis)
- En pacientes diabéticos conocidos en tratamiento previo con insulina, la dosis total diaria será la suma de todas las insulinas que llevara en su domicilio / día.
- En pacientes diabéticos conocidos en tratamiento previo con insulina y ADO: La insulina total necesaria será la suma de todas las insulinas que llevara en su domicilio / día más un 20% más.

- En el caso de tratamiento previo con ADOs estos se suspenderán durante el ingreso

### **Pauta de insulina:**

¿Cómo se administra la DTD de insulina calculada?

#### - Pacientes en dieta absoluta:

Se administra el 50% de la DTD calculada como insulina basal (por ejemplo, insulina lantus / 24h) + correcciones si precisa con insulina humalog o regular (según glucemia, ver tabla más abajo)

#### - Pacientes con ingesta:

La dosis total diaria (DTD) se dividirá en Basal (50%) y Prandial (50% repartido en tres dosis), y se añadirán correcciones con dosis extra de insulina humalog o regular, cuando sea necesario.

1. Insulina Basal, 50% de la DTD:
  - Glargina (lantus) 1 dosis diaria a la misma hora
  - Detemir (Levemir) 1-2 dosis diarias
  - NPH 2 dosis ( 60%-0-40%) ó 3 dosis diarias ( 40%-20%-40%).
  
2. Insulina Prandial, 50% de la DTD en tres dosis:
  - Análogos (Humalog): justo antes de la ingesta
  - Regular (Actrapid): 30 minutos antes del inicio de la comida
  
3. Dosis correctoras añadidas a la Insulina Prandial, según requerimientos:
  - Requerimiento bajo: pacientes estables y delgados.
  - Requerimiento alto: agudos como es el caso de un ictus, pacientes diagnosticados previamente de diabetes, pacientes obesos, pacientes en tratamiento con corticoides.

## Cálculo de la dosis de insulina correctora según glucemia

Con ingesta:

GLUCEMIAS(mg/dL)	Requerimiento bajo	Requerimiento alto
<100	-2UI	-2UI
100-150	No añadir	No añadir
151-201	+ 1UI	+ 1UI
201-250	+ 2UI	+ 3UI
251-300	+ 3UI	+ 5UI
301-350	+ 4UI	+ 7UI
>350	+ 6UI	+ 10UI

-Si no hay ingesta:

Glucemias		Controles
<155mg/dL	No poner Insulina	
155-200	2UI sc.	6H
201-250	4UI sc.	6H
251-300	6UIsc	6H
301-350	8UIsc	4H
>351	10UIsc+ 4UI iv.	1H Hasta alcanzar cifras < 250

## HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es menos frecuente que la hiperglucemia en la fase aguda del ictus, pero si se presenta se debe corregir precozmente.

Habrá que corregir las glucemias inferiores a 60 mg/dL, el objetivo es conseguir la normoglucemia.

- Paciente consciente y con capacidad de ingerir: Administrar glucosa vía oral (por ejemplo, un vaso de leche con un sobre de azúcar o 100 cc de zumo).

Si el paciente tiene vía venosa, también se puede administrar Glucosmón al 33% (de 1 a 3 ampollas de 10ml, en bolo) además del aporte de glucosa con los alimentos.

Si la hipoglucemia es antes de una comida principal, empezar por la fruta. Si el paciente est  en tratamiento con insulina, retrasar su administración a después de comer y reducir la dosis prandial según las tablas.

- Paciente Inconsciente y/o incapaz de ingerir:

Con vía venosa: Administrar 4 ampollas de 10ml de Glucosmón al 33% (total: 40 ml = 13,2 gramos de glucosa iv) Continuar con Suero Glucosado 5% a razón de 500 cc/6 horas.

Sin vía venosa por imposibilidad de acceso venoso, administrar 1 mg de Glucagón im /sc y a continuación administrar carbohidratos por vía oral en cuanto sea posible.

Reevaluar en 15 minutos haciendo glucemia capilar y repetir el tratamiento si la glucemia es menor de 80 mg/dl

En los pacientes en tratamiento con insulina habrá que continuar con el mismo una vez resuelta la hipoglucemia, haciendo los ajustes necesarios en las dosis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Poppe AY, Majumdar SR, Jeerakathil T, Ghali W, Buchan AM, Hill MD. On Behalf of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Admission hyperglycemia Predicts a Worse outcome in stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Diabetes care.* 2009;32:617-622
- E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P. Adams Jr., A. Bruno, J.J. Connors, B.M. Demaerschalk. 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.*, 44 (2013), pp. 870-947
- N.D. Kruyt, G.J. Biessels, J.H. Devries, Y.B. Roos. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: Pathophysiology and clinical management. *Nat Rev Neurol*, 6 (2010), pp. 145-155
- M.J. Luitse, G.J. Biessels, G.E. Rutten, J.L. Kappelle. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*, 11 (2012), pp. 261-271
- D.S. Yoo, J. Chang, J.T. Kim, M.J. Choi, J. Choi, K.H. Choi. Various blood glucose parameters that indicate hyperglycemia after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke could predict worse outcome. *PLoS One.*, 9 (2014), pp. E94364
- B. Fuentes, J. Castillo, B. San José, R. Leira, J. Serena, J. Vivancos. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: The GLyceria in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke.*, 40 (2009), pp. 562-5
- The NICER-SUGAR Study investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283-1297.
- Bruno A, Kent TA, Coull BM. Treatment of hyperglycaemia in Ischaemic stroke patients. (THIS) a randomized pilot trial. *Stroke* 2008;39:384-389..
- M. Alonso de Leciana, J.A. Egado, I. Casado, M. Ribó, A. Dávalos, J. Masjuan. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. *Neurologia.*, 29 (2014), pp. 102-122
- E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P. Adams Jr., A. Bruno, J.J. Connors, B.M. Demaerschalk. 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.*, 44 (2013), pp. 870-947
- W. Manzanares, I. Aramendi. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: Evidencia actual. *Med Intensiva.*, 34 (2010), pp. 273-281
- "Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2012, 97(1):16–38"

## 6- MANEJO Y PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES SISTÉMICAS EN EL ICTUS AGUDO

### MEDIDAS GENERALES

#### Posición corporal y cuidados respiratorios

La posición corporal puede influir en la saturación de oxígeno (satO<sub>2</sub>), presión de perfusión cerebral, velocidad del flujo en la arteria cerebral media (ACM) y la presión intracraneal. Sin embargo la posición ideal para optimizar estos parámetros en un paciente con ictus es desconocida. Se recomienda individualizar según el riesgo de aumento de la presión intracraneal (PIC) y aspiración, o la presencia de comorbilidad cardiopulmonar.

Es preferible elevar la cabecera 30° en sujetos en riesgo de aumento de la PIC, aspiración, desaturación de O<sub>2</sub> o descompensación cardiopulmonar, y mantener la cabecera entre 0-15° en el resto de pacientes durante las primeras 24-48 horas.

En pacientes con bajo nivel de conciencia se recomienda fisioterapia respiratoria y aspiración frecuente de secreciones. En caso de vómitos alimentarios se puede colocar una sonda nasogástrica (SNG) para evitar broncoaspiración.

Los suplementos de oxígeno rutinarios en pacientes no hipóxicos que sufren un ictus leve-moderado no han demostrado beneficio, pero podrían ser útiles en pacientes con ictus graves.

Se debe dar oxígeno suplementario si la satO<sub>2</sub> cae por debajo del 94%.

#### Movilización

La mayoría de los pacientes son tratados inicialmente con reposo en cama. La movilización habitualmente se inicia en los pacientes con ictus menos graves en cuanto se consideran estables para prevenir complicaciones.

Algunos pacientes pueden empeorar con la postura erguida, por lo que se debe vigilar esta posibilidad al iniciar sedestación o bipedestación. De hecho, una movilización demasiado precoz (en las primeras 24 horas) reduce la probabilidad de evolución favorable a los tres meses.

#### Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP)

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y la compresión neumática intermitente son eficaces en la prevención de TVP. Esta última estaría contraindicada en caso de arteriopatía periférica avanzada, insuficiencia cardíaca congestiva, dermatitis, úlceras o edemas extensos en miembros inferiores.

La aspirina también ha demostrado ser eficaz en la prevención de TEP y puede ser una alternativa para pacientes con contraindicación para el uso de anticoagulantes.

### Nutrición e hidratación

La deshidratación o la malnutrición pueden enlentecer la recuperación tras un ictus.

La deshidratación es un factor de riesgo para la TVP. La depleción del volumen intravascular es frecuente en el ictus agudo (sobre todo en ancianos) y puede empeorar el flujo sanguíneo cerebral. En la mayoría de los casos se recomienda suero salino isotónico sin glucosa.

La disfagia se asocia a mayor riesgo de neumonía. Son factores de riesgo: reflejo nauseoso alterado, disminución de la tos voluntaria, disfonía, parálisis facial, puntuación NIHSS elevada, disartria grave y nivel de conciencia disminuido.

El uso de un protocolo de screening formal de la disfagia reduce significativamente el riesgo de neumonía.

*Test de comprobación:* Incapacidad para tragar entre 10 a 50 ml de agua o toser en más de dos ocasiones mientras lo intentan. Se recomienda realizarlo al ingreso, a las 24 y a las 48 horas.

Si no es satisfactorio se dejará en dieta absoluta 24 horas y se repetirá de forma sucesiva en función de la evolución clínica del paciente. En pacientes con ictus menor y test satisfactorio se iniciará dieta oral y se repetirá el test pasadas 24 horas. Los pacientes con ictus grave estarán en dieta absoluta las primeras 48 horas.

Si sólo existe disfagia a líquidos se evitarán estos en fases iniciales hasta comprobar que su deglución es normal. Mientras persista, los líquidos se administrarán con espesantes o en forma gelificada.

Si se prevé una duración anormalmente larga de la disfagia, el uso precoz de SNG para nutrición enteral puede reducir el riesgo de muerte. Pasadas 2-3 semanas se valorará la posibilidad de gastrostomía.

### Tratamiento con estatinas

Se sugiere continuar el tratamiento con estatinas en aquellos pacientes que ya las tomaban previo al ingreso.

De momento no hay ensayos que hayan demostrado el beneficio de iniciar tratamiento con estatinas en la fase aguda del ictus.

## **MANEJO DE LAS COMPLICACIONES**

### Temperatura

Entre el 25-50% de los pacientes con ictus isquémico agudo tienen fiebre, que es más común en caso de déficits graves, edema cerebral o transformación hemorrágica. Su presencia se asocia a una peor evolución neurológica.

Si el paciente presenta una temperatura superior a 37.5°C se debe investigar y tratar la causa y utilizar antitérmicos (paracetamol o metamizol, y medidas físicas si fuera necesario).

El tratamiento precoz con paracetamol para prevenir la fiebre no ha demostrado beneficio respecto al pronóstico funcional por lo que no se recomienda su uso de forma rutinaria.

No hay suficientes datos para recomendar la hipotermia en el tratamiento del ictus agudo.

### Manejo de las infecciones

Las complicaciones infecciosas más frecuentes son la neumonía y la infección del tracto urinario. Su presencia se asocia con estancias más largas, mayor mortalidad y mayores costes hospitalarios.

La movilización precoz, el tratamiento de las náuseas y los vómitos y un manejo pulmonar adecuado reducen el riesgo de neumonía.

Se debe evitar el sondaje vesical de rutina porque aumenta el riesgo de infección de orina; si se sospecha se solicitará sedimento y cultivo de orina.

Ante la sospecha de infección debe iniciarse precozmente tratamiento antibiótico empírico con amoxicilina-clavulánico (1-2 g iv/8 horas) o quinolonas en caso de alergias (levofloxacino 500 mg iv/24 horas), que después se podrán modificar según antibiograma y respuesta clínica.

No se recomienda el uso de antibióticos profilácticos.

### Convulsiones

El uso de antiepilépticos profilácticos no está recomendado.

Existen pocos datos disponibles sobre la eficacia de los antiepilépticos en pacientes con ictus agudo. La literatura sugiere iniciar tratamiento antiepiléptico en los pacientes que presenten crisis durante la fase aguda. Si las crisis no recurren, más adelante se podría discontinuar el tratamiento según las recomendaciones generales para el manejo de las crisis sintomáticas agudas.

El antiepiléptico se debería seleccionar según las características específicas del paciente.

### Tromboembolismo pulmonar

Si se sospecha se solicitará Rx tórax, gasometría arterial, ECG y estudio de coagulación con dímero-D.

El tratamiento consiste en reposo absoluto en cama, oxigenoterapia y anticoagulación con HBPM o heparina sódica.

### Tratamiento del edema cerebral

Se conoce como infarto maligno de la ACM a los infartos extensos de evolución tórpida en este territorio.

El cuadro clínico se caracteriza por signos clínicos de infarto total de circulación anterior, con deterioro del nivel de conciencia y hallazgos radiológicos de isquemia afectando a más del 50% del territorio de la ACM.

- Medidas preventivas:

Evitar fluidos hipoosmolares (como el suero glucosado al 5%), minimizar hipoxemia e hipercapnia y tratar la hipertermia. Tampoco se recomienda el uso

de hipotensores que puedan inducir vasodilatación cerebral. Es útil elevar la cabecera de la cama a 20-30° para mejorar el retorno venoso y disminuir la PIC.

- Tratamiento médico:

- Los corticoides no han demostrado eficacia y aumentan el riesgo de infecciones, por lo que no deben emplearse.
- El tratamiento con Manitol (0.25-0.50 g/Kg iv cada 6 horas) reduce la PIC pero no ha demostrado reducir la mortalidad ni las secuelas.
- La hiperventilación de pacientes intubados para producir hipocapnia disminuye la PIC de forma transitoria. Ambas medidas se pueden utilizar como adyuvante para ampliar la ventana antes de aplicar tratamientos definitivos.

- Tratamiento quirúrgico:

La cirugía descompresiva es eficaz en caso de infarto maligno de la ACM en pacientes entre 18 y 60 años, con una reducción de la mortalidad y un aumento de pacientes con evolución favorable. Aunque el beneficio se mantiene en mayores de 60 años, dado que estos pacientes tienen mayor incidencia de complicaciones médicas y un pronóstico funcional menos favorable, la decisión de intervenirlos debe hacerse tras analizar de forma más detallada las expectativas de calidad de vida a largo plazo.

En el caso de los infartos cerebelosos con signos precoces de compresión de tronco se recomienda descompresión de la fosa posterior con resección parcial del tejido infartado. El drenaje ventricular es útil en pacientes con hidrocefalia aguda secundaria al ictus.

En resumen, y según las posibilidades de cada centro, el edema cerebral podría requerir la valoración neuroquirúrgica. La decisión de operar se debe individualizar y explicar a la familia la posibilidad de supervivencia con discapacidad grave.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM et al. on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. 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.

- AVERT Trial Collaboration group, Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RI, Thrift AG, Ellery F, Collier J et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 46–55.
- CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock P, Reid J, Graham C, Forbes J, Murray G. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 382: 516-24.
- Alonso de Lecifana M, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J et al. Spanish Neurological Society. Guidelines for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neurología* 2014; 29 (2): 102-122.
- [Jüttler E](#), [Unterberg A](#), [Woitzik J](#), [Bösel J](#), [Amiri H](#), [Sakowitz OW](#) et al. [DESTINY II Investigators](#). Hemispherectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *N Engl J Med* 2014; 370: 1091-100.

# 7- NEUROIMAGEN EN EL ICTUS ISQUÉMICO AGUDO

## Introducción

El objetivo de las técnicas de neuroimagen en el paciente diagnosticado de ictus agudo tienen como objetivo:

- Descartar que se trate de un proceso simulador de ictus (hemorragia o tumor)
- Establecer la localización y la extensión del tejido cerebral isquémico no recuperable y del tejido en riesgo, potencialmente recuperable.
- Determinar la arteria causante del ictus, la localización y la extensión del trombo.

Los resultados de estas técnicas permiten por un lado la confirmación de la sospecha clínica y por otro la selección de pacientes para el tratamiento intravenoso o intraarterial

Las técnicas que se pueden emplear en la neuroimagen del ictus son fundamentalmente el TC y la RM. El TC destaca por su amplia disponibilidad en prácticamente todos los centros hospitalarios, la rapidez de la exploración y la alta capacidad para detectar simuladores de ictus. La RM es más sensible y específica en la detección de tejido isquémico no recuperable, pero las limitaciones que plantea su menor disponibilidad, y la necesidad de colaboración y/o sedación de los pacientes limitan su uso rutinario.

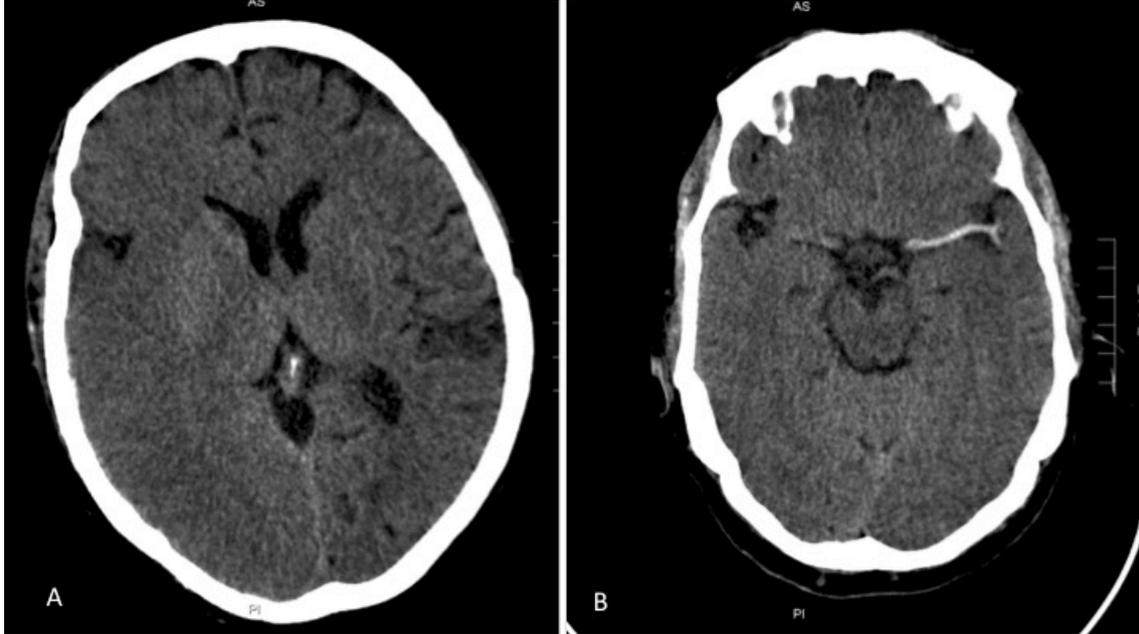
La utilidad del TC en el ictus agudo se incrementa considerablemente con la realización sucesiva de TC perfusión y AngioTC, ya que aumenta la detección de lesiones isquémicas agudas y permite establecer la cantidad de tejido en riesgo y la localización de la oclusión arterial.

## TC Craneal

En las 6 primeras horas tras el inicio de los síntomas el TC puede ser normal, sin embargo se han podido establecer unos signos precoces hasta en el 61% de los pacientes:

- Hipoatenuación de un tercio o más del territorio de la arteria cerebral media.
- Oscurecimiento del núcleo lenticular.
- Borrosidad de los surcos de la convexidad.
- Hipoatenuación focal del parénquima.
- Pérdida de la diferenciación sustancia gris-blanca.

- Borramiento de la cisura de Silvio.
- Hiperatenuación de un gran vaso (hiperdensidad de la arteria cerebral media).



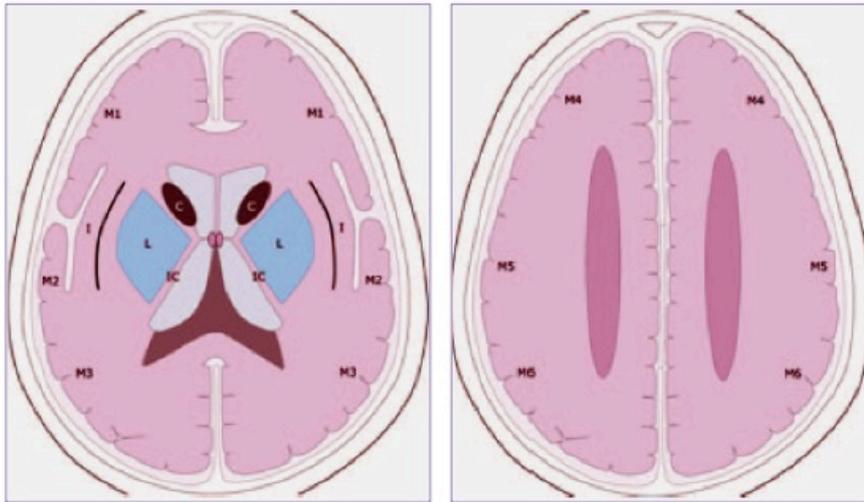
- A.** Hipodensidad del territorio de la ACM derecha, borrosidad de surcos y pérdida de la diferenciación cortico-subcortical.
- B.** B. ACM hiperdensa.

La presencia de estos signos precoces se relaciona con peor pronóstico, especialmente la hipodensidad cerebral precoz, altamente específica de isquemia irreversible. Consecuentemente, la presencia de un TC normal puede excluir daño isquémico severo.

Dado que se trata de una prueba que requiere capacidad de discriminación entre las atenuaciones del parénquima existe una alta variabilidad interindividual, con diferencias notables en función de la experiencia del observador.

Para aunar criterios y reducir la discrepancia se ha establecido el programa ASPECTS (Alberta Stroke Early CT score) que realiza una lectura en dos planos, una a nivel del tálamo y otra inmediatamente superior. Sus principales características son:

### Alberta Stroke Program Early CT Score



- Se basa en un sistema de puntuación **topográfico**.
- El territorio de la ACM se divide en 10 regiones (10 puntos).
- Cada área afectada por la isquemia resta 1 punto.
- 0 puntos indican isquemia difusa del territorio de la ACM.

- Se divide el territorio de la arteria cerebral media (ACM) en 10 regiones de interés
- Las estructuras subcorticales tienen 3 puntos: caudado, lenticular, capsula interna
- El corte de la ACM tiene 7 puntos.: 4 a nivel del corte de los n.basales y 3 en el corte superior.
- Si el territorio de la ACM está íntegro se le da una puntuación de 10, y se resta un punto por cada región afectada.

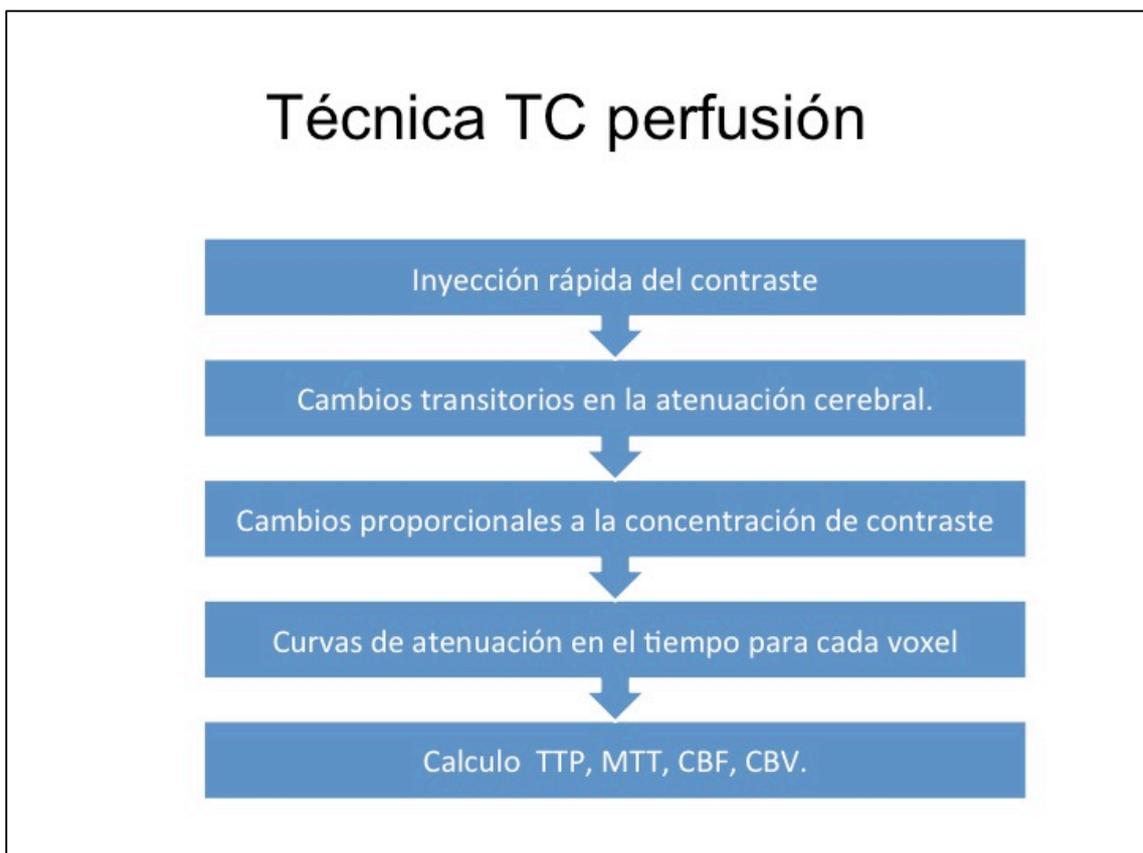
El ASPECTS es de gran utilidad en la valoración del ictus agudo, ya que:

- Mejora reduce la discrepancia entre observadores
- Se correlaciona inversamente con la severidad del ictus,
- Un valor de 7 o menos se asocia con un alto incremento o en la dependencia muerte.
- NO identifica que pacientes se van a beneficiar de la trombolisis.

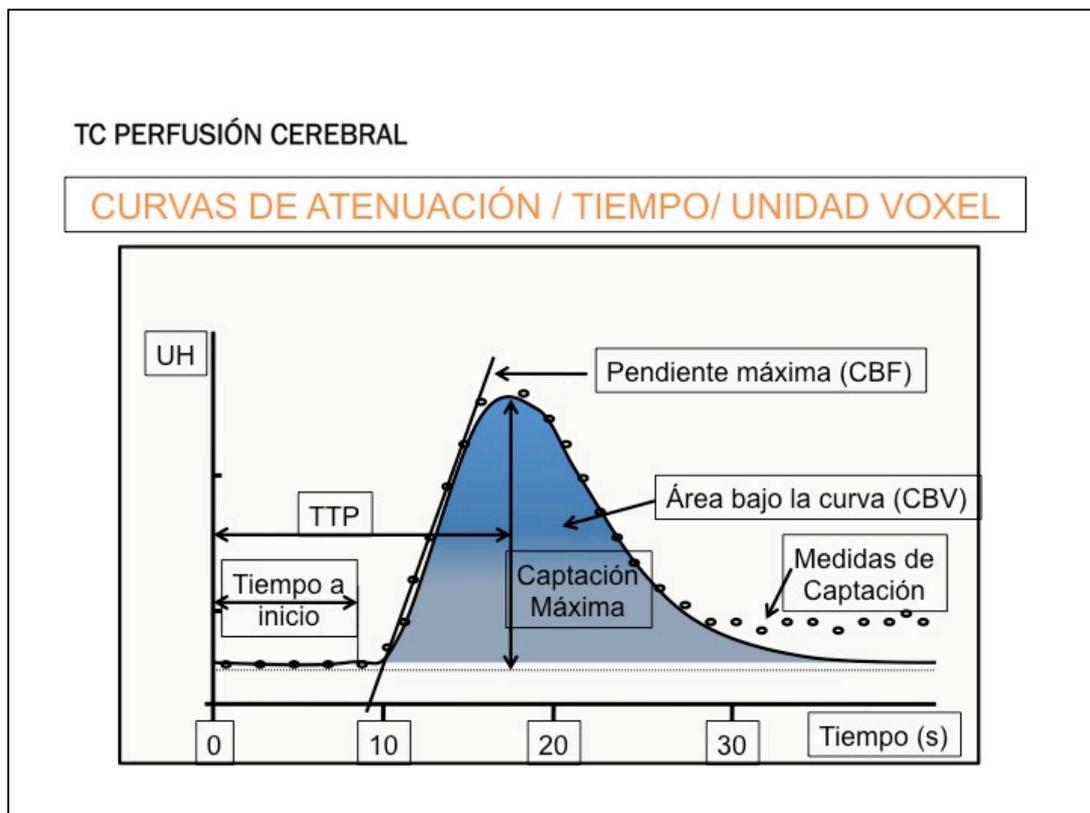
## TC perfusión

La nueva generación de TC multidetectores y la adquisición helicoidal ha incrementado la velocidad de exploración, aumentado las capacidades del TC.

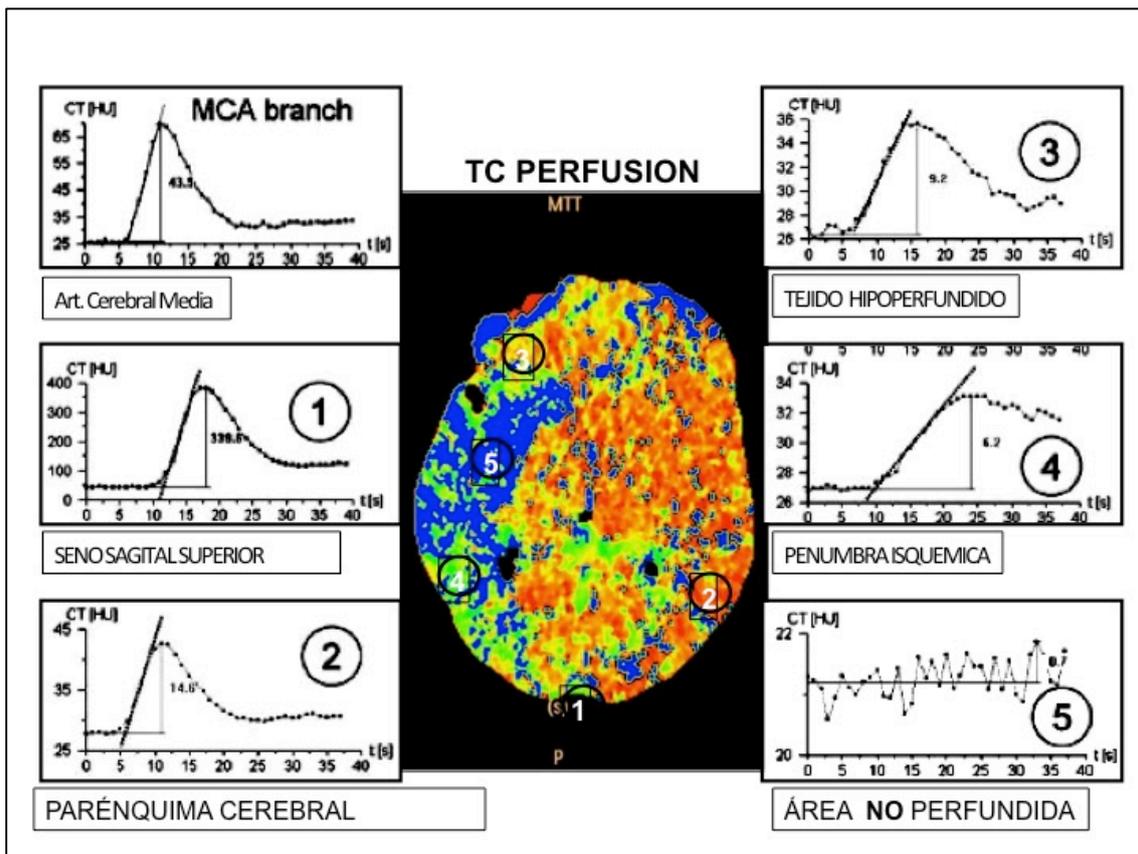
El empleo de un bolo de contraste iv y adquisiciones sucesivas de todo cráneo permite establecer un mapa de perfusión del parénquima cerebral.



El análisis del paso del contraste en cada pixel de la imagen cerebral dibuja una curva del flujo sanguíneo, en la que se pueden determinar el flujo sanguíneo cerebral o CBF (la pendiente de la curva), el volumen sanguíneo cerebral o CBV (el área bajo la curva) y el tiempo de transito máximo o TTP.



Con la variación de la densidad para cada pixel de la imagen podemos elaborar una curva en la que se refleja como el contraste alcanza el tejido, (t=10 en la imagen), como alcanza su realce máximo (t=18) y como se lava progresivamente (t=30)



En este gráfico se puede apreciar las distintas curvas de paso de contraste por la arteria cerebral media (0), por el seno venoso (1), tejido cerebral norma (2) y tejidos isquémicos viables (3, 4) y no viables (5)

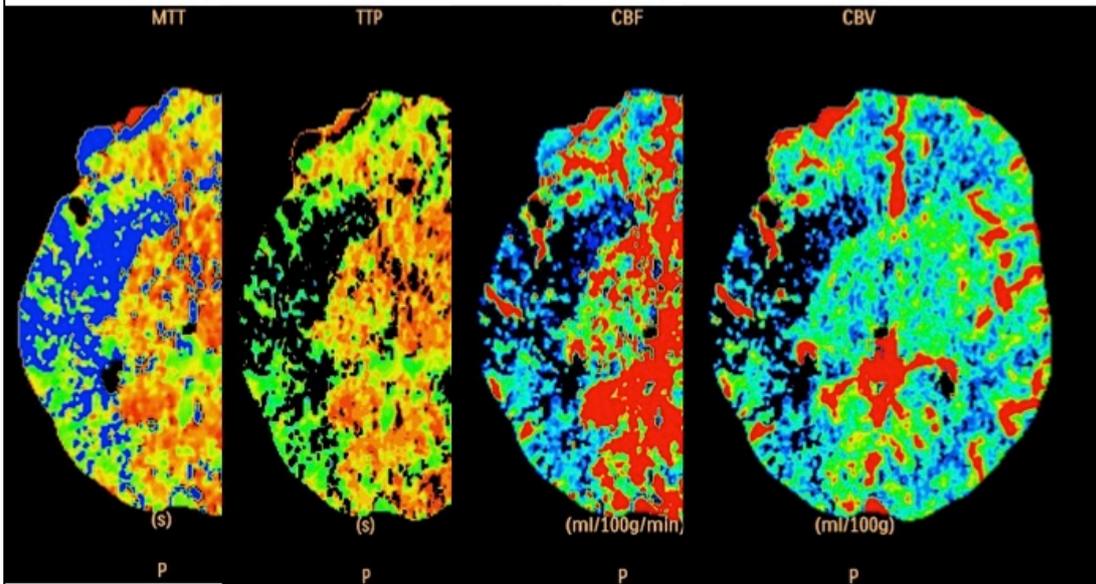
En el tejido en riesgo se reduce el CBF, pero el CBV y el TTP se mantienen, mientras que en el tejido necrótico el CBF y el CBV se reducen drásticamente. Estas características de los tejidos permiten diferenciar el tejido en riesgo de

aquel que esta infartado y que no es recuperables

ALGORITMO DE INTERPRETACIÓN DE TC PERFUSIÓN			
CONDICIÓN PATOLÓGICA	HALLAZGO TC PERFUSIÓN		
	TIEMPO PICO	FLUJO	VOLUMEN
Ninguna	Normal	Normal	Normal
Estenosis u oclusión arterial compensada	Prolongado	Normal	Normal
ISQUEMIA REVERSIBLE	Prolongado	Marcada reducción (>30%)	Moderada reducción (>60%)
ISQUEMIA IRREVERSIBLE	Importante prolongación o no medible	Severa reducción (<30%)	Severa reducción (<40%) <u>2.5 mL/100g</u>

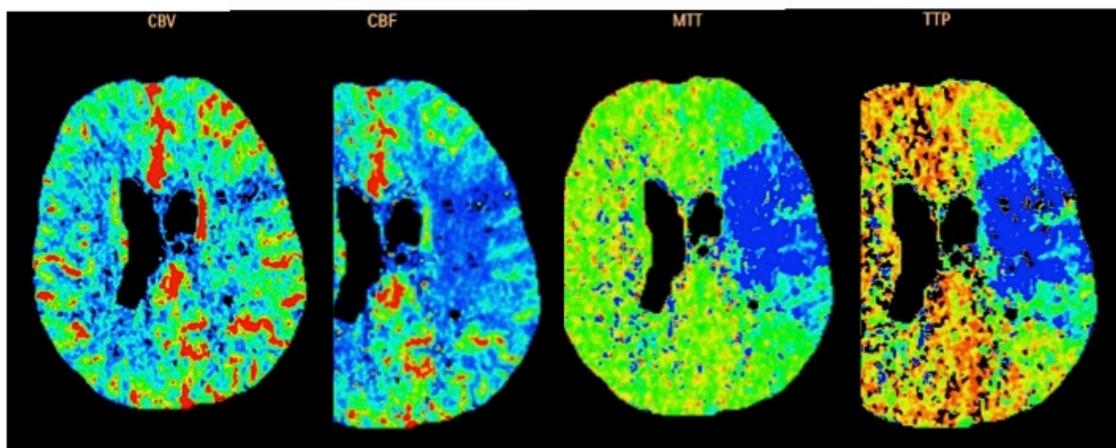
El TC de perfusión tiene una gran utilidad para la toma de decisiones en aquellos pacientes que han sobrepasado la ventana terapéutica de la fibrinólisis, y en aquellos ictus del despertar o en los que no se puede establecer la hora del inicio de los síntomas.

## No Discrepancia ischemia/penumbra



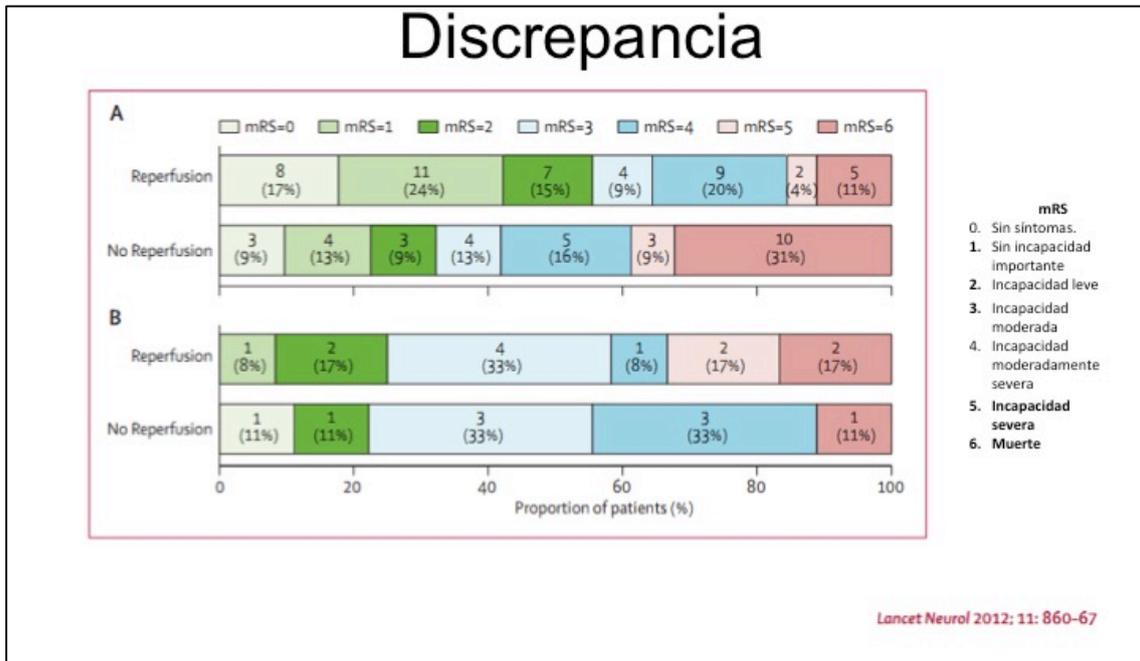
En este TC el tejido con CBV reducido, CBF reducido y MTT y TTP incrementado es el mismo, por lo que corresponde a un tejido necrótico no salvable.

## Discrepancia ischemia/penumbra ↑↑



En este TC el tejido con CBV reducido, CBF reducido y MTT y TTP incrementado no son idéntico, por lo que corresponde a un tejido salvable.

La relación entre cantidad de tejido en riesgo frente a la cantidad de tejido necrótico, es lo que se conoce como discrepancia o mismatch. Se considera que a partir de una discrepancia superior al 20%, es decir un volumen de tejido en riesgo superior en al menos un 20% al volumen de tejido infartado e un beneficio potencial del tratamiento.



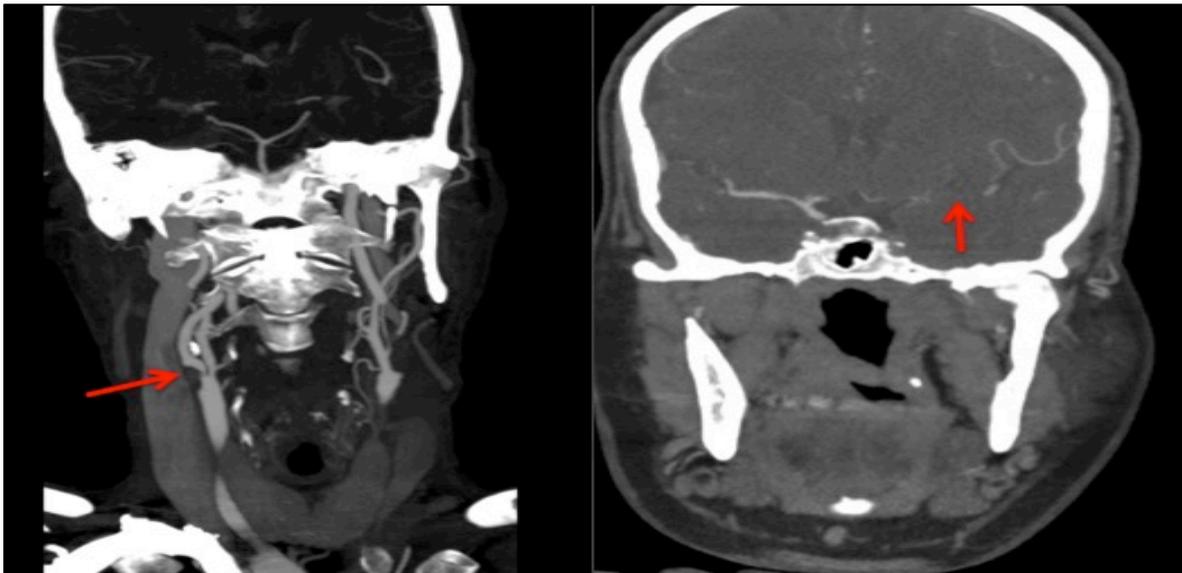
En esta tabla se comparan los resultados con discrepancia (A) y sin ella (B), reflejando el factor pronóstico que tiene, incluso sin reperfusión.

## AngioTC

Es una técnica ampliamente disponible empleada para la valoración de los vasos intra y extracraneales que requiere de la administración de un nuevo bolus de contraste iv.

Se efectúa una adquisición volumétrica desde el arco aórtico hasta las arterias cerebrales del polígono de Willis que permite valorar simultáneamente carótidas y vertebrales.

Permite apreciar la integridad de los troncos supraaórticos y se puede establecer la presencia de estenosis carotidea. Asimismo se puede determinar la presencia de trombos en las arterias cerebrales, su localización y extensión.



- **ANGIOTC**

- Valoración de los vasos intra y extracraneales
- Desde cayado a calota
- Valorar Estenosis/oclusión carótidas
- Detectar localización y **extensión** trombo.

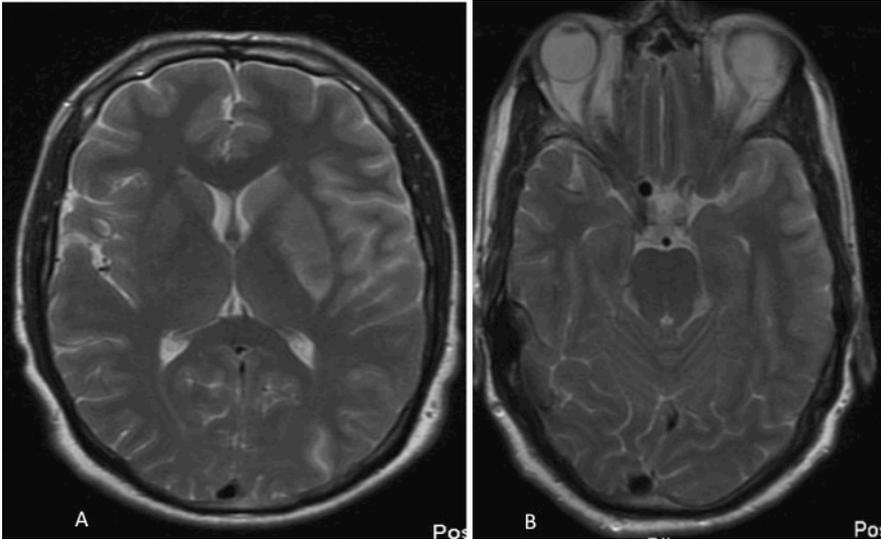
## RM cerebral

Las diferentes secuencias de la RM la configuran como una técnica más sensible y específica que el TC en la detección de isquemia aguda, sin embargo dado que no se dispone de ella en todos los centros ni habitualmente en horario nocturno o de festivos, conlleva unas limitaciones para su empleo rutinario y sistemático.

El protocolo habitual incluye secuencias T1 SE, T2 y DP FSE, FLAIR y T2 eco de gradiente . Dura aproximadamente 15-20 minutos, lo que puede conllevar en pacientes agitados o poco colaboradores la necesidad de sedación.

Los hallazgos característicos se basan en

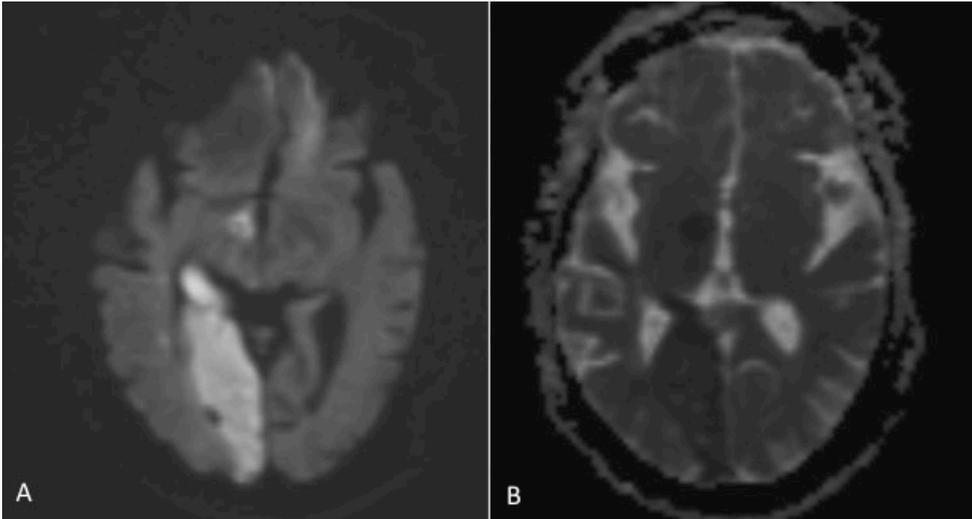
- Hiperintensidad de sustancia blanca en secuencias T2 y FLAIR.
- Pérdida de diferenciación sustancia gris-blanca
- Engrosamiento de los surcos.
- Pérdida de vacío de señal en los vasos.
- Estancamiento de contraste en los vasos.



**A.** Hiperintensidad de señal en n.basales y región Silvana izquierda.

**B.** Ausencia de vacío de señal en la carótida interna derecha

La secuencia fundamental en la detección de ictus es la difusión (DWI) que se basa en la circulación de las moléculas de agua en el interior de las células. En el ictus hay un edema intracelular provocado por la alteración de la bomba de Na-K, lo que provoca una restricción de la difusión de las moléculas de agua. Esta secuencia permite la detección de edema citotóxico desde los 30 min de la oclusión de la arteria. Las lesiones isquémicas son hiperintensas con respecto al tejido sano. Esta secuencia tiene un componente T2 que puede inducir a falsos positivos, por lo que es necesario evaluar esta secuencia conjuntamente con los mapas ADC (apparent Difusion coefficient) .



- A.** Las lesiones isquémicas son hiperintensas en secuencia DWI  
**B.** Y son hipointensas en ADC

## Recomendaciones

Realizar TC en vacío, y si es posible TC perfusión y AngioTC en el centro donde se diagnostica al paciente de ictus.

En caso de oclusión de gran vaso iniciar el procedimiento de tratamiento endovascular (contactar con centro de guardia e inicio del transporte sanitario) en el momento de la fibrinólisis, y no esperar a que concluya esta.

## BIBLIOGRAFÍA

- Neuroimaging del ictus. Olivera Filho Uptodate. J. Mar 2017-04-15
- TC multimodal en el diagnóstico del código ictus A. Vicente Bártulos, J.S. Martínez San Millán, M. Carreras Aja Radiología 2011;53 Supl 1:16-22
- Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. Jauch, Saver, Adams et al. Stroke. 2013;44:870-947
- <http://www.aspectsinstroke.com/>