



## PREVENCIÓ DE L'ICTUS

**Mar Castellanos  
 Antoni Dávalos**

Secció de Neurologia  
 Hospital Universitari Dr. Josep Trueta (Girona)

### Resum

La malaltia cerebrovascular o ictus és la tercera causa de mortalitat i primera d'incapacitat a països desenvolupats, el que comporta una elevada càrrega social i econòmica. Tant la prevenció primària com la secundària continuen essent els pilars bàsics del maneig d'aquesta patologia. La prevenció primària està orientada al control dels factors de risc modificables associats a l'ictus, com la hipertensió arterial, diabetis mellitus, malalties cardíaques, tabaquisme, enolisme, hipercolesterolèmia, obesitat i d'altres. La prevenció secundària està orientada a la disminució de les recurrències. En aquest butlletí es poden trobar una sèrie de recomanacions per efectuar la prevenció amb agents antihipertensius, antiagregants plaquetaris, anticoagulants, hipoglicèmians i hipolipemians.

### Paraules clau

Ictus, prevenció primària, prevenció secundària.

### Epidemiologia

La malaltia cerebrovascular o ictus representa la tercera causa de mort als països desenvolupats (després de les malalties cardiovasculars i les neoplàsies) i la primera causa de mortalitat global a Espanya per entitats específiques. La incidència anual d'ictus a Espanya és de 156 casos nous per cada 100.000 habitants, i la seva prevalença és d'aproximadament 500-600 casos/100.000 habitants. L'ictus és la segona causa de demència després de la malaltia d'Alzheimer i, el que és més important, constitueix la primera causa d'incapacitat a la població adulta el que origina un greu problema social.<sup>1</sup>

### Classificació

La malaltia vascular cerebral o ictus es divideix en isquèmica (85%) i hemorràgica (15%).

L'ictus isquèmic és un episodi de dèficit neurològic focal que apareix com a conseqüència d'una alteració

circulatòria a una zona del parènquima encefàlic. En funció de la durada dels símptomes podem distingir entre l'atac isquèmic transitori (AIT), en què els símptomes i signes desapareixen en menys de 24 hores (generalment en minuts), i l'infart cerebral, en què la simptomatologia neurològica es perllonga durant més de 24 hores. Quan l'ictus isquèmic es produeix com a conseqüència de l'existència d'una estenosi superior al 50% o oclusió d'una artèria intra o extracranial homolateral a la lesió cerebral produïda, l'ictus és d'origen aterotrombòtic. Quan és conseqüència de l'oclusió de les petites artèries perforants cerebrals que origina un infart de petit tamany (< 15 mm) visualitzat mitjançant tomografia computeritzada cranial o ressonància magnètica cerebral, l'ictus es coneix com a infart lacunar. Quan la lesió es produeix com a conseqüència d'un trombus que s'ha originat en un lloc llunyà al vas a on es produeix l'infart (habitualment el cor), l'ictus és embòlic. Existeixen a més ictus isquèmics relacionats amb altres causes molt menys freqüents com les disseccions arterials, arteriopaties no inflamàtores (displàsia fibromuscular, malaltia de Moya-Moya), arteriopaties inflamàtores (vasculitis), vasoespasme o trastorns hematològics hereditaris o adquirits. Finalment, en un nombre indeterminat de casos l'etiologia de l'ictus no es pot establir de manera definitiva tot i haver-se fet un estudi complet (ictus isquèmic criptogènic).

L'hemorràgia cerebral és una colecció de sang localitzada a nivell del parènquima cerebral (hemorràgia intraparenquimatososa) i/o espai subaracnoidal (hemorràgia subaracnoidal) que apareix com a conseqüència d'una ruptura vascular espontània no traumàtica.

### Factors de risc

L'edat, la raça, el sexe i l'herència són **factores de risc no modificables** d'ictus. Entre els **factores de risc modificables** el més important és la hipertensió arterial (HTA) que globalment multiplica per tres la probabilitat de patir un ictus, essent el factor de risc més clarament implicat a l'aparició tant d'ictus isquèmic com hemorràgic. Altres factors de risc potencialment modificables són: la diabetis mellitus, malalties cardíaques (coronariopatia, hipertrofia ventricular esquerra, insuficiència cardíaca i malalties potencialment emboligènes com la fibrilació auricular -FA-, les pròtesis valvulars mecàniques, l'estenosi mitral amb FA, l'infart agut de miocardi recent (< 4 setmanes), els trombos ventriculars o auriculars esquerres, el mixoma auricular, l'endocarditis infecciosa, miocardiopatia dilatada, segment acinètic ventricular esquerra i la malaltia del si), el tabaquisme, l'enolisme, la hipercolesterolèmia, l'obesitat, el tractament hormonal

(anticonceptius orals amb alt contingut estrogènic), l'hiperhomocisteïnèmia, els fàrmacs i drogues amb activitat simpaticomimètica, el tractament amb anticoagulants i fibrinolítics (que incrementen el risc de patir una hemorràgia cerebral), i la migranya.

## Prevenció primària de l'ictus

La prevenció primària té com a principal objectiu l'actuació sobre els factors de risc vascular potencialment modificables, entre els quals destaca per la seva importància i elevada prevalença, la **HTA**. El risc d'ictus augmenta de forma proporcional a la pressió arterial tant en homes com en dones, i quasi es duplica per cada 7.5 mm Hg d'increment en la pressió arterial diastòlica (PAD). L'adequat maneig de la HTA sistòlica aïllada (> 160 mm Hg) en persones més grans de 60 anys redueix la incidència total d'ictus en un 36%. S'haurien de mantenir els nivells de pressió arterial sistòlica (PAS) per sota de 140 mm Hg i de PAD per sota de 90 mm Hg en cas de no existir dany orgànic afegit secundari a la HTA. En cas d'existir dany associat d'algun òrgan vital, la PAS hauria de mantenir-se per sota de 135 mm Hg i la PAD per sota de 85 mm Hg. Les mesures proposades per assolir aquest efecte inclouen la instauració d'una dieta hiposòdica i l'administració de fàrmacs hipotensors. En quant als fàrmacs hipotensors, encara que la *American Heart Association (AHA)*<sup>2</sup> i l'*European Stroke Council*<sup>3</sup> no fan recomanacions concretes, hi ha estudis recents que suggereixen l'eficàcia dels inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina (IECA) en la reducció del risc d'ictus i altres esdeveniments vasculars amb malalts d'alt risc vascular,<sup>4</sup> per la qual cosa aquests fàrmacs haurien de ser considerats de primera elecció.

Encara que actualment no hi hagi evidència de que el control de la hiperglucèmia disminueixi la incidència d'ictus, donat que els pacients amb **diabetis mellitus** tenen una major susceptibilitat per al desenvolupament d'arteriosclerosi així com una major prevalença de HTA, obesitat i hiperlipidèmia, es recomana mantenir un control estret dels nivells de glucèmia per a evitar les possibles complicacions associades a aquesta malaltia. D'altra banda, hi ha estudis recents que han demostrat que el control acurat de la pressió arterial en els pacients amb diabetis mellitus determina una reducció significativa del risc relatiu d'ictus per la qual cosa es recomana mantenir un control adequat de la TA en els pacients diabètics preferiblement mitjançant IECA.<sup>2,4</sup>

Encara que la **hipercolesterolèmia** és un factor de risc demostrat de cardiopatia isquèmica, la seva associació amb l'ictus isquèmic ha estat durant temps controvertida i confusa. Estudis recents suggereixen l'associació entre el nivell elevat de colesterol i l'ictus isquèmic per la qual cosa s'aconsella seguir les recomanacions del *National Cholesterol Education Program III (NCEPIII)*<sup>5</sup> on s'estableixen els valors de LDL a tractar, segons el nivell de risc vascular dels pacients (determinat en funció de la presència dels següents factors: hàbit tabàquic, HTA, HDL < 40 mg/dL, història familiar de cardiopatia isquèmica prematura, i edat – homes ≥ 45 anys, dones ≥ 55 anys). D'aquesta forma, en pacients sense factors o amb un únic factor de risc, s'haurà d'iniciar el tractament amb xifres de LDL > 160, en cas de dos o més factors de risc a partir de LDL > 130, i en pacients amb antecedents de cardiopatia isquèmica, arteriopatia perifèrica, aneurisma d'aorta abdominal, estenosi carotídea simptomàtica, diabetis o múltiples factors de risc, s'haurà d'instaurar tractament si l'LDL > 100 mg/dL. El tractament s'ha de fer amb estatines.

Tant el **consum de tabac com l'abús d'alcohol** s'han relacionat amb un augment del risc d'ictus, per la qual

cosa es recomana el cessament del consum de tabac i del consum excessiu d'alcohol, sense excedir l'equivalent de dues copes de vi al dia.<sup>2</sup>

La utilització d'**antiagregants plaquetaris** no s'ha demostrat efectiva per a la prevenció primària de l'ictus. L'administració d'aspirina (únic antiagregant plaquetari del que existeixen dades sobre eficàcia en prevenció primària d'ictus) no solament no disminueix el risc d'aparició de malalties cerebrovasculars, sinó que augmenta el risc d'hemorràgia.<sup>6</sup>

Entre les **cardiopaties emboligènes**, la FA és la més important com a factor de risc d'ictus. Diversos estudis han demostrat l'eficàcia de l'anticoagulació oral en la prevenció primària d'ictus isquèmic. En base a aquests estudis es recomana actualment el tractament anticoagulant a tots els pacients amb FA mantenint un INR 2-3, excepte en pacients < 65 anys sense altres factors de risc vascular, als qui es recomana l'administració d'aspirina (AAS) 300 mg/dia. En aquells en els quals estigui contraindicada l'anticoagulació s'aconsella també antiagregació amb AAS 300 mg/dia.

Així mateix, es considera indicada l'anticoagulació oral (INR 2-3) en pacients amb valvulopatia mitral reumàtica i una o dos de les següents circumstàncies: FA crònica o paroxística, embolisme sistèmic previ, o aurícula > 55 mm tot i estar en ritme sinusal.

En pacients portadors de pròtesis valvulars mecàniques està indicat el tractament anticoagulant oral durant els tres primers mesos després del recanvi (INR 2.5-3.5), per a posteriorment continuar amb INR 2-3 en aquells pacients amb pròtesis aòrtiques modernes (doble hemidisc) i sense factors de risc associats. Per a altres models de pròtesis, factors de risc associats, pròtesis en posició mitral o substitució valvular múltiple es recomana continuar amb INR 2.5-3.5. En pacients portadors de biopròtesis s'aconsella anticoagulació oral durant els primers tres mesos després de la implantació amb INR 2-3 i posteriorment continuar amb AAS 300 mg/dia en pacients sense factors de risc associats.<sup>7</sup>

En cas de prolapse de la vàlvula mitral es recomana administrar AAS 300 mg/dia a pacients menors de 65 anys, en ritme sinusal i amb signes ecocardiogràfics de gravetat; en els pacients més grans de 65 anys està indicada la anticoagulació (INR 2-3) si associen FA, o insuficiència mitral o cardíaca.

Per als pacients amb infart de miocardi recent amb alt risc d'embolisme sistèmic (IAM anterior i extens, aneurisma ventricular esquerra, presència de trombo intraventricular o embolisme previ) es recomana l'administració d'heparina iv a dosis terapèutiques durant 7-10 dies (TTPA 1.5-2) i continuar amb anticoagulants orals (INR 2-3) durant 3 mesos. En cas de dilatació de ventricle esquerre, disquinesia ventricular, fracció d'ejecció < 30% o insuficiència cardíaca es recomana l'anticoagulació a llarg termini.

En pacients amb miocardiopatia dilatada sense altres factors de risc o absència d'embolisme previ s'aconsella AAS 300 mg/dia i anticoagulació oral (INR 2-3) si la fracció d'ejecció és < 30% amb FA associada, embolisme previ o trombus intraventricular.<sup>7</sup>

Tot i que el paper del foramen oval permeable i l'aneurisme del septe interauricular com a causa d'ictus ha estat molt discutit, recents estudis suggereixen l'associació significativa entre ambdós factors i l'aparició d'ictus isquèmic.<sup>8</sup> En aquests pacients es recomana iniciar tractament amb AAS 300 mg/dia com a mesura de prevenció primària.

Per últim, en pacients amb estenosi carotídea asintomàtica >60% s'aconsella avaluació neurològica, control dels factors de risc associats i en casos seleccionats, considerar la possibilitat d'endarterectomia, que es podria indicar en pacients amb estenosi de 60-99% amb baix risc quirúrgic (<3%) i expectativa de vida superior a 5 anys.<sup>9</sup>

## Prevençió secundària de l'ictus

La prevençió secundària es fa amb l'objectiu de disminuir o evitar la recurrència en pacients que ja han presentat algun esdeveniment cardiovascular.

En cas d'**hemorràgia intracerebral**, ja que el principal factor de risc relacionat és la HTA, les mesures de prevençió secundària estaran fonamentalment orientades cap al control i al tractament adequat, seguint les mateixes pautes especificades a l'apartat de prevençió primària.

Les mesures de prevençió secundària de l'**ictus isquèmic** depenen fonamentalment del mecanisme ictal. A més del control adequat dels factors de risc modificables que en general es portaran a terme de la forma ja especificada a l'apartat de prevençió primària, s'estableixen mesures específiques en funció del mecanisme etiopatogènic. S'ha de tenir en compte, que encara que no existeixen recomanacions generals en quant a l'agent farmacològic d'elecció per tractar la HTA en pacients que han presentat un ictus isquèmic, dades recents semblen demostrar l'eficàcia de l'ús de ramipril 10 mg/dia<sup>10</sup> i perindopril 4 mg + indapamida 2.5 mg/dia<sup>11</sup> a la prevençió secundària de ictus isquèmic per la qual cosa, aquests fàrmacs haurien de ser considerats de primera elecció.

De forma general, el tractament farmacològic preventiu bàsic es fa amb antiagregants plaquetaris o amb anticoagulants.<sup>12</sup>

L'antiagregant plaquetari més àmpliament estudiat ha estat l'AAS. L'Antiplatelet Trialists' Collaboration (metaanàlisi de 145 estudis amb un total de 51.144 pacients)<sup>13</sup> va mostrar una reducció d'un 25% del risc d'ictus en els pacients que van rebre AAS. Encara que la dosi òptima d'aquest antiagregant és encara matèria de debat, la dosi recomanada actualment és de 100-325 mg/dia.

L'estudi TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study)<sup>14</sup> al comparar l'eficàcia de 1.300 mg d'AAS vs 500 mg de ticlopidina va demostrar que la ticlopidina va ser superior a l'AAS amb una disminució d'un 42% de risc relatiu d'ictus i de mort. No obstant, un 2,3% dels pacients van presentar neutropènia secundària a l'administració de ticlopidina, motiu pel qual a l'actualitat no és un fàrmac de primera elecció.

L'estudi CAPRIE, que va comparar l'eficàcia de 75 mg de clopidogrel vs 325 mg d'AAS en la reducció d'ictus isquèmic, infart de miocardi i mort d'origen vascular, va mostrar una reducció significativa del risc d'un 8.7% a favor del clopidogrel.<sup>15</sup> Aquest és l'agent d'elecció en pacients amb contraindicació o efectes adversos secundaris a l'AAS i podria ser més efectiu en pacients d'alt risc. Actualment està en marxa l'estudi CHARISMA que avalua l'eficàcia d'AAS 100 mg/dia vs clopidogrel 75 mg + AAS 100 mg/dia en la prevençió secundària de l'ictus isquèmic no cardioembòlic. L'estudi ESPS II (European Stroke Prevention Study)<sup>16</sup> que va comparar l'eficàcia d'AAS 50 mg/dia, dipiridamol 400 mg/dia i l'associació d'AAS+dipiridamol a les dosis esmentades, va demostrar que l'associació d'ambdós fàrmacs era més efectiva a la reducció de recurrència ictal que l'administració per separat d'aquests fàrmacs.

A Espanya no existeix de moment un preparat comercial disponible que associi ambdós fàrmacs a les dosis indicades, cosa que limita la recomanació d'aquesta associació al tractament preventiu.

Amb els resultats indicats s'estableixen les següents recomanacions:<sup>17</sup>

- Aspirina (100-325 mg/dia) és l'agent de primera elecció.
- Clopidogrel és més eficaç que l'aspirina a la prevençió d'ictus aterotrombòtics motiu pel qual podrà ser de primera elecció en aquest cas. Es prescriurà també en cas de recidiva, contraindicació o efectes adversos secundaris a l'aspirina.
- Els pacients que inicien tractament amb derivats de les tienopiridines han de rebre clopidogrel per presentar aquest menys efectes secundaris que la ticlopidina. En aquells pacients que estan en tractament amb ticlopidina des de fa temps el tractament ha de continuar-se de la mateixa forma ja que els principals efectes secundaris (neutropènia, rash) es presenten en iniciar-lo.
- Aquells pacients amb intolerància a l'AAS o al clopidogrel poden ser tractats amb dipiridamol retard, 200 mg/12h si es disposa d'aquest preparat.

### Infart d'origen aterotrombòtic

El procediment més eficaç per a la prevençió secundària de l'ictus a l'estenosi carotídea sintomàtica és l'endarterectomia. A més del tractament quirúrgic, el pacient haurà de rebre també tractament antiagregant, segons les recomanacions fetes anteriorment.

A la patologia estenòtica intracranial es recomana instaurar tractament antiagregant a les dosis habituals. En l'actualitat s'està portant a terme un estudi que tracta d'avaluar l'eficàcia de l'antiagregació vs anticoagulació en aquests pacients. El comentari de les possibilitats quirúrgiques opcionals en aquesta patologia excedeix l'objectiu del present butlletí.

### Infart d'origen cardioembòlic

En cas de diagnosticar-se una patologia cardioembòlica considerada com a "menor" la prevençió secundària haurà de fer-se amb antiagregants plaquetaris. Menció especial mereix la possible detecció d'un foramen oval permeable (FOP). Encara que considerat com a font cardioembòlica menor, la detecció d'un shunt dreta-esquerra amb patró de dutxa o cortina mitjançant doppler transcranial obliga a la realització d'un ecocardiograma transesofàgic amb l'objectiu de descartar la possible existència d'un aneurisma del setge interauricular que, associat al FOP, incrementa el risc d'ictus. Encara que no és acceptat de forma general, en aquests casos es recomana l'administració d'anticoagulants.

A les patologies cardioembòliques "majors", la prevençió secundària de l'ictus isquèmic ha de realitzar-se amb anticoagulants. Davant una FA l'anticoagulació s'ha de mantenir de forma indefinida (INR 2-3).<sup>17,18</sup>

L'infart agut de miocardi recent o el diagnòstic d'un trombus al ventricle esquerre requereixen l'administració de tractament anticoagulant durant 6 mesos (INR 2-3).<sup>17,18</sup>

Quan el pacient sigui portador d'una vàlvula protèsica per malaltia valvular cardíaca, es recomana també l'anticoagulació de forma indefinida (INR 3-4).<sup>17,18</sup>

### Infart lacunar

L'ictus lacunar s'associa habitualment amb l'existència de HTA i/o diabetis mellitus de llarga evolució. El tractament antiagregant haurà de completar-se amb les mateixes mesures de control i prevençió d'aquestes patologies.

## Infart d'origen indeterminat

La prevenció secundària s'ha de fer amb antiagregants plaquetaris segons les recomanacions anteriors.

## Infart d'etiologia infreqüent

El tractament i per tant la prevenció secundària en cas d'ictus relacionat amb patologies infreqüents (vasculitis, etc) es realitzarà en funció del procés etiològic subjacent. Respecte els factors de risc modificables, únicament es mencionen aquí les recomanacions específiques a la prevenció secundària de l'ictus en relació amb la diabetis i la hipercolesterolèmia ja que varien respecte dels establerts a la prevenció primària.

Els pacients que ja han presentat un primer accident isquèmic transitori o ictus establert hauran de mantenir els nivells de glucèmia <126 mg/dL (6.99 mmol/L) inicialment amb una dieta hipoglucèmica adequada i en cas de no aconseguir-se el nivell desitjat, caldrà iniciar el tractament farmacològic amb antidiabètics orals i, finalment amb insulina si fos necessari.<sup>17,18</sup> Com a mesura de prevenció secundària, la AHA<sup>18</sup> recomana mantenir el perfil lipídic dins dels següents límits: LDL-colesterol <100 mg/dL (2.59 mmol/L), HDL-colesterol >35 mg/dL (0.91 mmol/L), colesterol total <200 mg/dL (5.18 mmol/L), triglicèrids <200 mg/dL (2.06 mmol/L). Per aquest motiu s'establiran inicialment mesures dietètiques (dieta contenint ≤30% greixos, <7% greixos saturats, <200 mg/dL colesterol) i d'activitat física regular, que ajudarà a més a aconseguir un control adequat del pes corporal. Si no s'aconsegueixen els nivells recomanats de perfil lipídic, s'ha d'iniciar el tractament farmacològic hipolipemiant (estatinas) si el nivell de LDL es >130 mg/dL. En l'actualitat s'està portant a terme l'estudi SPARCL que tracta d'avaluar l'eficàcia d' atorvastatina vs placebo en la prevenció secundària de l'ictus isquèmic.

## Bibliografia

1. Diez Tejedor E. Infarto Cerebral. Rev Clin Esp 1996;196 (Suppl 3):1-2.
2. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke 2001;103:163-82.
3. European Stroke Initiative (EUSI) on behalf of the European Stroke Council (ESC), the European Neurological Society (ENS) and the European Federation of Neurological Societies (EFNS). Recommendations for stroke management. Cerebrovasc Dis 2000;10 (suppl 3):1-34.
4. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342:144-53.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): JAMA 2001;285:2486-97.
6. Hart RG, Halperin JL, McBride BS, Benavente O, Man-Son-Hing M, Kronmal RA. Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events. Meta-analysis and hypotheses. Arch Neurol 2000;57:326-32.
7. Heras M, Fernández Ortiz A, Gomez Guindal JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez Gómez F, Roldán I. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. Rev Esp Cardiol 1999; 52:801-20.
8. Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. Stroke 1993;24:1865-73.
9. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ et al. Guidelines for Carotid Endarterectomy. A Statement for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of The Stroke Council, American Heart Association. Stroke 1998;29:554-62.
10. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J: HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. BMJ 2002;324:699-702.
11. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 patients with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033-41.
12. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for Ischemic Stroke. Chest 2001;119:300S-320S.
13. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994;308:81-106.
14. Bellavance A. Efficacy of ticlopidine and aspirin for prevention of reversible cerebrovascular ischemic events. The Ticlopidine Aspirin Stroke Study. Stroke 1993;24:1452-7.
15. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. (CAPRIE). Lancet 1996; 348:1329-39.
16. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius VJ, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996;143:1-13.
17. Hacke W, Kaste M, Olsen TS, Orgogozo JM, Bogousslavsky J. European Stroke Initiative. Recommendations for Stroke Management. Cerebrovasc Dis 2000;10:335-51.
18. Wolf PA, Clagett G.P, Easton J.D, Goldstein L.B, Gorelick P.B, Kelly-Hayes M, Sacco R.L, Whisnant J.P. Preventing Ischemic Stroke in Patients with Prior Stroke and Transient Ischemic Attack. Stroke 1999;30:1991-4.

**Si preferiu rebre aquesta publicació en format electrònic, envieu un e-mail a [sgfarmacia@ics.scs.es](mailto:sgfarmacia@ics.scs.es) indicant el vostre nom i professió.**

**Us recomanem aquesta opció, ja que facilita i agilitza la tramesa.**

Data de redacció: **juny 2003**

En el proper número: **Paper dels anàlegs d'insulina en el tractament de la diabetis mellitus.**

**Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.**

**Director** Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador Editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic** Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M<sup>a</sup> Antònia Mangués, Rosa Monteserin, Neus Rams, Pau Salvà, Emilia Sánchez, Joan Serra.

**Avaluació fàrmaco-econòmica** Lourdes Girona i Brumós

**Secretària tècnica** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador** Josep Monterde Junyent

**Composició i impressió** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

**ISSN** 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)



[www.gencat.es/sanitat](http://www.gencat.es/sanitat)