

Accidente cerebrovascular

La última década ha sido testigo de avances extraordinarios en el tratamiento y la prevención del ACV.

Autor: Graeme J Hankey *The Lancet* -13 September 2016

Página 1

► Introducción

El mundo se enfrenta a una epidemia de accidente cerebrovascular (ACV). A pesar de que las tasas de incidencia son estables y las tasas de mortalidad han disminuido durante las últimas 2 décadas, el número de episodios de ACV, la prevalencia de supervivientes de ACV, los años de vida ajustados por la discapacidad (AVAD) secundaria a un ACV y las muertes relacionadas con el ACV están aumentando. El ACV es la segunda causa principal de muerte después de las cardiopatías isquémicas, y es la tercera causa de AVAD perdidos en todo el mundo. La mayor parte de la carga mundial de ACV en términos de muertes y de AVAD perdidos proviene de los países de ingresos bajos y medios (PIBM) y de los ACV hemorrágico.

► Epidemiología

La prevalencia de ACV ha aumentado levemente, pero el número de supervivientes aumentó 84%.

Entre 1990 y 2010, la tasa de incidencia global de ictus se mantuvo estable, pero el número del primer episodio de ACV aumentó 68%. La prevalencia de ACV ha aumentado levemente, pero el número de supervivientes aumentó 84%. El número de AVAD perdidos por ACV disminuyó pero el número total de AVAD perdidos aumentó 12%. La tasa de mortalidad se redujo, pero el número de muertes relacionadas con el ACV se incrementó 26%. Probablemente, la reducción en las tasas pueda atribuirse a una mejor prevención y control de la apoplejía, en particular en los países de altos ingresos. Es probable que el aumento del número, a pesar de las reducciones en las tasas, refleje el crecimiento de la población mundial, el aumento de la expectativa de vida y un en la composición etaria de la de la mayoría de las poblaciones.

► Definición de accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio

La definición tradicional de ACV es clínica y está basada en la aparición brusca de la pérdida de la función neurológica focal por infarto o hemorragia en una zona importante del cerebro, la retina o la médula espinal. El ACV se distingue del ataque isquémico transitorio (AIT) por la persistencia de los síntomas durante más de 24 horas (o porque provoca la muerte antes de ese lapso).

Una definición actualizada de ACV dice: "es un episodio agudo de disfunción focal del cerebro, la retina o la médula espinal que dura más de 24 horas, o de cualquier duración si la imagen (TC o RM) o la autopsia muestran un infarto o hemorragia en el foco correspondiente a los síntomas aparecidos. La definición incluye la hemorragia subaracnoidea. La definición de AIT dice que se trata de una disfunción focal de menos de 24 horas de duración y sin evidencia de formación de imágenes de infarto.

► Diagnóstico de accidente cerebrovascular

Los síntomas típicos de un ACV incluyen: debilidad súbita unilateral, entumecimiento o pérdida de la visión; diplopía; alteración del habla; ataxia y vértigo no ortostático. Los síntomas asociados (por ej., cefalea) suelen reflejar la causa o las consecuencias del ACV. Los síntomas atípicos son el vértigo aislado, la ceguera binocular, la amnesia, la anosognosia, la disartria, la disfagia, el estridor, el acento extranjero o la cefalea; el hemibalismo; el síndrome de la mano ajena, confusión y alteraciones de la conciencia.

El *Face Arm and Speech Test*, (FAST) ayuda al cribado del ACV y es tan sensible y específico como el puntaje que da el Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER). La TC craneana sin contraste tiene una sensibilidad casi perfecta para detectar la hemorragia intracraneana reciente, pero su sensibilidad para diagnosticar el ACV isquémico es escasa si la isquemia es reciente, pequeña o se halla en la fosa posterior. Las imágenes de RM ponderadas en difusión (RM-PD) detectan la isquemia cerebral aguda en aproximadamente el 90% de los pacientes con ACV isquémico y en casi un tercio de los pacientes con síntomas transitorios que duran menos de 24 horas.

La RM-PD puede ser sugestiva de ACV en los pacientes que han tenido un ictus mímico (por ej., convulsiones, migraña, hipoglucemia, tumor, encefalitis, abscesos y esclerosis múltiple). Para la hemorragia aguda, la sensibilidad de la RM potenciada en T2 por eco de gradiente es similar a la de la TC y más sensible para las hemorragias previas.

Casi el 20-25% de los pacientes que se presentan con un síndrome de ACV sufren un ACV mímico, más comúnmente con convulsiones, síncope, sepsis, vestibulopatía periférica y encefalopatía tóxica o metabólica. El diagnóstico de ACV es más difícil en las primeras horas, sobre todo si el inicio es incierto, las características son atípicas o cambiantes, el paciente no se encuentra bien o está agitado, el acceso a las imágenes se retrasa, o las imágenes del cerebro son normales.

► Subtipos de accidente cerebrovascular

Los síndromes clínicos con ACV isquémico incluyen el síndrome de la circulación anterior total, el síndrome de la circulación anterior parcial, el síndrome lacunar y el síndrome de la circulación posterior. Los subtipos patológicos comprenden el ACV isquémico (cerebral, retiniano e infarto medular) y, el ACV hemorrágico (hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea). Las proporciones de subtipos patológicos y etiológicos de ACV varían entre las poblaciones de diferentes edades, raza, etnia y nacionalidad.

Etiológicamente, el ACV isquémico está causado por un embolismo proveniente del corazón, el embolismo de arteria a arteria y la enfermedad in situ de los vasos pequeños.

Los **subtipos etiológicos de ACV isquémico** se clasifican según la clasificación TOAST, el sistema de tipificación del fenotipo ASCOD (**A**: aterosclerosis; **S**: del inglés small-vessel: pequeños vasos; **C**: cardiopatía; **O**: otra causa; **D**, disección), y el Causative Classification System (Sistema de Clasificación Causal)). La tercera parte de los ACV isquémicos sigue siendo de causa indeterminada (es decir, criptogénica), de la cual, actualmente un subgrupo se define como ACV de origen embólico indeterminado,

► Accidente cerebrovascular hemorrágico

Se clasifica de acuerdo con el sitio anatómico o la presunta etiología. La mayoría de los sitios comunes de hemorragia intracerebral son supratentoriales (85-95%), incluyendo la zona profunda (50-75%) y lobar (25-40%). Las causas más comunes son la hipertensión (30-60%), la angiopatía amiloide cerebral (10-30%), la anticoagulación (1-20%), y las lesiones vasculares estructurales (3-8%). Aproximadamente en el 5-20% de los casos, la causa no puede determinarse.

► Factores de riesgo

La hipertensión, la hipercolesterolemia, la estenosis carotídea y la fibrilación auricular son factores de riesgo de ACV, ya que los resultados de ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento de estas condiciones reduce su incidencia. El tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus también son factores de riesgo causales probables.

Otros factores de riesgo que si se modifican podrían reducir la incidencia del ACV son la contaminación del aire medioambiental, las circunstancias de la salud infantil, la aptitud física, las dietas de alto riesgo y la mala nutrición, la inactividad física, la obesidad, la variabilidad de la presión arterial, los trastornos respiratorios del sueño, la inflamación crónica, la enfermedad renal crónica, la migraña, los anticonceptivos hormonales o la terapia de reemplazo hormonal, el estrés psicosocial, la depresión, la tensión laboral y muchas horas de trabajo.

Además de las mutaciones mendelianas raras altamente penetrantes que causan un ACV de aparición temprana, son varios los loci genéticos que se han asociado al ACV isquémico (por ej., el cromosoma 12q24. cerca de ALDH2) y sus subtipos— (por ej., el gen ZFH3 en el cromosoma 16q22 y el gen PITX2 en el cromosoma 4q25 para el ictus cardioembólico; el gen HDAC9 en el cromosoma 7p21 y los locus en el cromosoma 1p13.2 cerca del gen TSPAN2 para el ACV de los grandes vasos y, el cromosoma 6p25 cerca del gen foxf2 para la enfermedad de los pequeños vasos. Las variantes genéticas $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$ dentro del gen de la apolipoproteína E (APOE) son factores de riesgo de hemorragia intracerebral lobar.

Aproximadamente el 90% del riesgo atribuible poblacional de ACV está dado por 10 factores de riesgo tratables. El ACV también puede ser desencadenado por varias actividades (por ej., el trauma en el cuello y el coito) y por factores de riesgo (por ej., alcohol, anfetaminas, infección, polución aérea y quizás el estrés psicosocial).

► Pronóstico después del ACV y el AIT

Las tasas de mortalidad después de todos los ACV son de casi 15% al mes, 25% al año y 50% a los 5 años. Después de la hemorragia intracerebral, las tasas de letalidad alcanzan al 55% al año y 70% a los 5 años. Al mes y a los 5 años posteriores al episodio, casi el 40% de los supervivientes de ACV está discapacitado (puntaje 3-5 de la escala modificada de Rankin [mRS]); el 20% está discapacitado antes del ACV.

Se destacan **5 variables** que son predictoras independientes de supervivencia del ACV (la edad, el componente verbal de la escala de Coma de Glasgow, la fuerza del brazo, la capacidad para caminar y la dependencia debida a un ACV previo) a los 3 y 12 meses posteriores al ACV. Otros factores pronósticos de la gravedad del ACV son el subtipo clínico, la situación laboral, el estado civil y el ACV recurrente.

Después del ACV isquémico y el AIT, el riesgo de recurrencia sin tratamiento es de casi 10% a la semana, 15% al mes y

18% a los 3 meses. El riesgo es mayor en los individuos con aterosclerosis sintomática reciente y un puntaje ABCD³⁻¹ elevado y los puntajes que estiman el riesgo de recurrencia. La escala ABCD² no es segura para discriminar a los pacientes de riesgo bajo y elevado. Con la evaluación urgente y el tratamiento adecuado, el riesgo de recurrencia del ACV es un 80% más bajo.

El riesgo a largo plazo de ACV recurrente es de aproximadamente 10% al año, 25% a los 5 años y 40% a los 10 años. El riesgo es más elevado en las personas con síntomas de enfermedad aterosclerótica, factores de riesgo vascular, o una fuente activa de trombosis, o en quienes han dejado de tomar los fármacos antiplaquetarios y antihipertensivos.

Para los pacientes con fibrilación auricular, el riesgo de ACV aumenta con puntajes más elevados de CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y ABC (edad, biomarcadores [fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP)] y la elevada sensibilidad de la troponina cardíaca (CTn-hs)] y los antecedentes clínicos (ACV o AIT previos) o, los puntajes de ACV. Después de un ACV hemorrágico, los riesgos anuales de hemorragia intracerebral recurrente y ACV isquémico son similares y varían del 1,3% al 7,4%.

El riesgo de hemorragia intracerebral recurrente es más elevado después de una hemorragia intracerebral lobar que después de una hemorragia no lobar y en los pacientes con un control inadecuado de la presión arterial comparados con los pacientes que mantienen los valores especificados de la presión arterial.

► Tratamiento específico del accidente cerebrovascular isquémico agudo

*Durante las primeras 24 horas después de la alteplasa **se debe evitar el uso concomitante de antitrombóticos** para limitar la transformación hemorrágica de cualquier infarto cerebral*

La administración de 0,9 mg/kg de alteplasa (rtPA: recombinant tissue plasminogen activator) intravenosa dentro de las 4-5 horas del ACV isquémico aumenta casi un tercio las probabilidades de que el ACV no provoque una discapacidad significativa (mRS 0-1) a los 3-6 meses, sin afectar la mortalidad a pesar del aumento de la probabilidad de hemorragia intracerebral sintomática.

Los beneficios proporcionales de la alteplasa son mayores con el tratamiento precoz mientras que el riesgo proporcional de hemorragia intracerebral sintomática con la alteplasa es mayor si el puntaje SEDAN (**S**: *sugar*, glucemia; **E**: *early*, "signos tempranos de infarto," [hiper] *densidad* de la arteria cerebral, **a**ge: edad, y puntaje de *National Institutes of Stroke Scale* [NIHSS]) es elevado.

El uso de una dosis más baja de alteplasa (0,6 mg/kg) reduce la incidencia de hemorragia intracerebral sintomática pero no mejora los resultados funcionales a los 90 días en comparación con la dosis estándar. El resultado funcional tampoco ha mejorado por el eco Doppler transcraneano adyuvante, la hipotermia o la desmoteplasa. La tenecteplasa está en la etapa de comparación con la alteplasa en varios ensayos en fase 3.

Durante las primeras 24 horas después de la alteplasa **se debe evitar el uso concomitante de antitrombóticos** para limitar la transformación hemorrágica de cualquier infarto cerebral. La alteplasa combinada con la trombectomía con dispositivo endovascular de segunda generación dentro de las 6 horas posteriores al ACV isquémico duplica la velocidad de revascularización angiográfica a las 24 horas y la independencia funcional a los 90 días y aumenta 2-5 veces la probabilidad de mejorar en 1 punto o más el mRS, sin aumentar el riesgo de hemorragia intracerebral o la mortalidad global. El efecto es coherente entre las personas de edad avanzada (>80 años) y los pacientes no aptos para la alteplasa intravenosa.

La obtención de mejores resultados de la trombectomía endovascular observados en los ensayos recientes puede ser atribuido a una mejor selección de los paciente por medio de la TAC o la angiografía por resonancia magnética que confirman la oclusión de las arterias, al menor tiempo de revascularización, y a la disponibilidad de dispositivos de segunda generación y técnicas que permiten tasas más elevadas de reperusión. Se están desarrollando ensayos que evalúan si los pacientes con puntajes isquémicos bajos y áreas de penumbra recuperables sustanciales, identificados mediante la TC o la RM de perfusión, podrían beneficiarse con la administración de alteplasa y la trombectomía endovascular después de las 6 horas.

La aplicación de la terapia endovascular en la práctica clínica requerirá algoritmos locales para permitir que los servicios médicos de emergencia puedan identificar, con rapidez y precisión a los pacientes con ACV adecuados, y seleccionar y transportar al 10%, directamente a los centros especializados en terapia endovascular del ACV, preparados para restaurar la reperusión cerebral dentro de los 90 minutos del arribo.

► Tratamiento específico del accidente cerebrovascular hemorrágico agudo

La reducción intensiva de la **presión arterial** dentro de las 3-6 horas siguientes al inicio de la hemorragia intracerebral hasta alcanzar una presión objetivo sistólica <140 mm Hg puede **no ser segura** para todos los pacientes, ni más eficaz para reducir la muerte y la discapacidad, en comparación con una presión objetivo sistólica <180 mmHg.

Para la hemorragia intracerebral no asociada a la terapia antitrombótica, el factor activado recombinante VII (rFVIIa) disminuye el crecimiento del hematoma pero aumenta los eventos tromboembólicos y no mejora el resultado funcional. La transfusión de plaquetas después de la hemorragia intracerebral asociada a los antiagregantes plaquetarios aumenta la muerte y la dependencia a los 3 meses.

Para la **hemorragia intracerebral** espontánea asociada a la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, la inversión del RIN a menos de 1,3 y la reducción de la presión arterial sistólica a menos de 160 mm Hg dentro de las 4 horas se asocia con menor crecimiento del hematoma. Para normalizar el RIN y la expansión del hematoma, el concentrado de 4 factores del complejo de protrombina parece ser superior al plasma fresco congelado.

El manejo de la hemorragia intracerebral aguda asociada a la inhibición directa de la trombina o del factor Xa por los anticoagulantes orales directos requiere el cese inmediato de estos fármacos, medidas de apoyo y la indicación de agentes de reversión específicos, como el idarucizumab para la hemorragia intracerebral asociada al dabigatrán, o agentes hemostáticos inespecíficos, como el concentrado del complejo de protrombina, que muestran resultados de laboratorio positivos.

La evacuación quirúrgica precoz a cielo abierto de los hematomas supratentoriales podría beneficiar a los pacientes con un puntaje 9–12 de la escala de Coma de Glasgow que son tratados dentro de las 8 horas del comienzo de los síntomas. El drenaje mínimamente invasivo por catéter es una promesa en el tratamiento de los hematomas profundos.

En la hemorragia intraventricular y la hidrocefalia. El drenaje ventricular externo combinado con una fibrinólisis tópica reduce la mortalidad pero no la dependencia funcional. La evacuación quirúrgica de la hemorragia intracerebral infratentorial suele indicarse cuando el puntaje de Coma de Glasgow es <14, el diámetro del hematoma es >30–40 mm, su volumen es >7 cm³ o si existe obliteración del IV ventrículo. En general, el drenaje ventricular externo se utiliza cuando existe una hidrocefalia asociada.

► **Tratamiento general del accidente cerebrovascular agudo**

En los países de mayores ingresos, la unidad de atención del ACV aumenta la posibilidad de que el paciente retorne a su hogar y reduce la muerte y la dependencia en comparación con la atención en la sala general. Los procesos asociados con la menor mortalidad incluyen la interconsulta con un especialista en ACV dentro de las 24 horas de la admisión, el cribado nutricional y una evaluación formal de la deglución dentro de las 72 horas, además del tratamiento antiplaquetario y el adecuado aporte de líquidos y nutrientes en las primeras 72 horas. No se sabe bien si la unidad de atención del ACV es importante y aplicable en el contexto de los PIBM, cuyos componentes son importantes en las unidades con poca tecnología.

No hay evidencias que orienten sobre el volumen, duración o modo de aporte de líquidos parenterales óptimos para los pacientes con poca ingesta de líquidos por vía oral. Las soluciones hipertónicas (coloides) aumentan el edema pulmonar comparadas con las soluciones isotónicas (cristaloides). El efecto de varias terapias para la deglución, la alimentación y la suplementación nutricional y de líquidos es incierto. Los suplementos nutricionales se asocian con menor desarrollo de úlceras de decúbito.

Muchos fármacos neuroprotectores han fallado en brindar un beneficio funcional en el tratamiento del ACV agudo, incluyendo la citicolina, las dosis elevadas de albúmina y el sulfato de magnesio. La evidencia actual no avala el uso rutinario de estrategias físicas o farmacológicas para reducir la temperatura en el ACV agudo.

El descenso de la **presión arterial** durante los primeros días después de un ACV mayor no mejora el resultado funcional. En los primeros días no hay urgencia para restaurar el tratamiento antihipertensivo preexistente, a menos que haya comorbilidades. Sin embargo, el descenso de la presión arterial en los días o semanas posteriores a un AIT o un ACV es menor es seguro y se asocia con menor riesgo de ACV recurrente.

El descenso de la **glucemia** hasta 72 mg/dl–136 mg/dl en las primeras 24 horas después del ACV isquémico mediante la inyección de insulina intravenosa no mejora la posibilidad de morir o de sufrir dependencia pero aumenta la hipoglucemia sintomática, particularmente si la glucemia está dentro de un rango ajustado.

► **Prevención y manejo de las complicaciones**

Si las complicaciones neurológicas y médicas luego del ACV no son previstas, prevenidas y manejadas apropiadamente se convierten en la mayor causa de morbilidad y mortalidad. La administración preventiva de antibióticos durante 4–7 días en los pacientes con ACV agudo asociado con disfagia no reduce la neumonía post ACV ni mejora el resultado funcional.

Para los pacientes inmóviles, la compresión neumática intermitente con manguitos de compresión hasta el muslo en ambas piernas durante 30 días y noches reduce la trombosis venosa profunda sintomática y mejora la supervivencia a los 6 meses, pero no mejora el resultado funcional. Las medias de compresión graduada son ineficaces. Los beneficios de dosis bajas subcutáneas de heparina y heparinoides para reducir el tromboembolismo venoso son contrarrestados

por las complicaciones hemorrágicas.

Una consecuencia secundaria del infarto en una amplia zona es el edema cerebral. La hemiraniectomía descompresiva precoz para el infarto grave de la arteria cerebral media disminuye significativamente la mortalidad a los 12 meses, la muerte o la discapacidad grave (puntaje mRS >4), y la muerte o la discapacidad mayor (puntaje mRS >3), pero se asocia con una discapacidad no significativamente mayor (puntaje mRS 4–5) entre los supervivientes en comparación con el tratamiento conservador).

La compensación entre la supervivencia mejorada a expensas de una discapacidad importante es mayor en los pacientes >60 años que en los pacientes de menos edad. El criterio óptimo para la selección del paciente, el momento de la cirugía y el grado aceptable de discapacidad en los supervivientes siguen sin definición. Sin embargo, si se indica la hemiraniectomía descompresiva, la misma debe hacerse antes de que se produzca un cambio importante en la línea media que pueda causar una lesión cerebral isquémica secundaria y hemorragia en el tronco cerebral.

► **Prevención del ACV isquémico recurrente de origen arterial**

La iniciación urgente de la prevención secundaria efectiva después del AIT y del ACV isquémico menor puede reducir un 80% el riesgo de ACV recurrente precoz. La administración inmediata de 160–300 mg diarios de aspirina reduce la tasa y gravedad del ACV recurrente a la mitad dentro de las primeras 6–12 semanas.

El ticagrelor es tan seguro como la aspirina para los pacientes con AIT agudo y ACV isquémico leve, pero no es superior a la aspirina para reducir la tasa de ACV, infarto de miocardio o muerte a los 90 días. La terapia antiplaquetaria dual parece ser más efectiva que la monoterapia para reducir el ACV recurrente precoz.

En los pacientes chinos con AIT o AACV isquémico menor, quienes tienen menor riesgo de complicaciones hemorrágicas y no son portadores de la pérdida de función del alelo *CYP2C19* (*2, *3), la combinación más efectiva es la aspirina con clopidogrel (puntaje NIHSS <3). Se están realizando estudios de terapia antiplaquetaria aguda doble o triple en otras poblaciones.

Los regímenes antiplaquetarios a largo plazo efectivos para la recurrencia del ACV incluyen la aspirina (75–150 mg/día), el clopidogrel (75 mg/día), la aspirina (25 mg, 2 veces/día) más dipiridamol de liberación extendida (200 mg, 2 veces/día) y, cilostazol. El tratamiento prolongado con triflusal, terutrobán, antagonistas de la vitamina K, aspirina más clopidogrel y vorapaxar más tratamiento antiplaquetario estándar no son tan seguros y eficaces como la monoterapia con aspirina o clopidogrel o, la aspirina más dipiridamol de liberación extendida.

La anticoagulación en el ACV isquémico agudo no reduce el ACV recurrente precoz, la mortalidad o la muerte o dependencia comparada con los controles, aun entre los pacientes con mayor riesgo de trombosis o menor riesgo de hemorragia. La anticoagulación tampoco es más efectiva que la terapia antiplaquetaria para la reducción de ACV o muerte a los 90 días, luego de la disección reciente de las arterias carótida o vertebral.

La endarterectomía carotídea en los pacientes con estenosis aterosclerótica de la carótida extracraneana reciente redujo el riesgo de ACV o muerte a los 5 años 99% de estenosis y a un cuarto a los pacientes con 50–69% de estenosis, cuando hace 25 años se agregó a la terapia estándar. Actualmente el segundo ensayo ECST-2 está comparando los riesgos y beneficios del agregado de la cirugía carotídea inmediata (o la colocación de stents) a la terapia médica moderna.

En comparación con la endarterectomía carotídea, la colocación de stents en la carótida tiene menor riesgo de infarto de miocardio periprocedimiento, parálisis de nervio craneano y hematoma en el sitio del acceso, pero crea mayor riesgo de ACV perioperatorio o muerte en los pacientes ≥70 años.

La tasa a largo plazo de ACV o muerte también es mayor con la colocación del stent en la arteria carótida que con la endarterectomía carotídea debido a las diferencias de riesgos periprocedimiento; las tasas a largo plazo de ACV mortal o discapacitante compuestas de grandes eventos vasculares y el resultado funcional después de la colocación del stent en la arteria carótida y la endarterectomía carotídea es similar.

La **revascularización carotídea** debe hacerse tempranamente, en la primera semana después del ACV o AIT, cuando el riesgo de ACV recurrente es más elevado. Sin embargo, los riesgos operativos pueden ser mayores si la cirugía se hace antes de las 48 horas posteriores a la aparición de los síntomas.

La colocación de stents en una estenosis intracraneana aterosclerótica sintomática y en la a estenosis vertebral extracraneana recientes se asocia con riesgos inaceptables de ACV o muerte periprocedimiento, en comparación con la terapia médica intensiva. Tampoco se obtienen beneficios de la cirugía de bypass extracraneano a intracraneano para aumentar el flujo comparada con el tratamiento médico para la mayoría de los pacientes con oclusión de la arteria carótida interna y deterioro hemodinámico grave debido a la mayor morbilidad perioperatoria.

La reducción sostenida de 5,1 mm Hg de la presión arterial sistólica y de 2,5 mm Hg de la presión arterial diastólica reduce el ACV recurrente en alrededor de un 20%. El descenso más intensivo de la presión arterial reduce el riesgo de

ACV. La presión arterial objetivo óptima es incierta, pero después del ACV lacunar puede ser 120-128 mm Hg para la sistólica y 65-70 mm Hg para la diastólica, La variabilidad de la presión arterial en cada visita es reducida de modo dosis dependiente por los antagonistas del calcio y los diuréticos, y es **umentada** por los bloqueantes β .

La reducción de la concentración de colesterol LDL en alrededor 40 mg/dl mediante las **estatinas** reduce el riesgo de ACV recurrente en un 12%. Una reducción más intensiva de la concentración de colesterol LDL se asocia con mayores reducciones del riesgo de ACV. En el ensayo TST se está evaluando la concentración objetivo óptima de colesterol LDL (103,6 mg/dl vs. 72 mg/dl).

El descenso intensivo a largo plazo de la glucosa **no reduce el riesgo** de ACV no mortal en comparación con la atención estándar en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La sensibilidad a la insulina puede mejorarse por el ejercicio, la dieta, la reducción de peso y los agonistas del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR- γ). El agonista PPAR- γ , la pioglitazona reducen el riesgo de ACV o de infarto de miocardio recurrente pero podría aumentar el riesgo de cáncer de vejiga, lo que podría impedir su utilización.

No se ha comprobado que el descenso de la **homocisteína** mediante vitaminas del complejo B reduzca significativamente el riesgo de recurrencia del ACV.

Si es posible, debería **suspenderse el tratamiento hormonal** de las mujeres post-menopáusicas ya que aumenta un 25% el riesgo de ACV. Se recomienda la actividad física regular, las dietas de bajo riesgo (por ej., la dieta mediterránea), el bajo consumo de alcohol, dejar de fumar y evitar ser un fumador pasivo y, la reducción de peso, según el caso. Sin embargo, no se dispone de evidencia confiable sobre su eficacia para reducir el ACV recurrente. Las intervenciones multimodales que se ocupan del estilo de vida y el comportamiento pueden mejorar el cumplimiento terapéutico y reducir la presión arterial, pero se desconoce su efecto sobre los eventos vasculares mayores.

► **Prevención del ACV isquémico recurrente de origen cardiaco**

En los pacientes con **fibrilación auricular**, la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, para mantener un RIN de 2,0-3,0 disminuye dos tercios las probabilidades de recurrencia del ACV. Los cuatro anticoagulantes orales directos que inhiben la trombina (dabigatrán etexilato) y el factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) reducen el ACV recurrente y la embolia sistémica en alrededor de un sexto, sin aumentar la hemorragia mayor, en comparación con la warfarina indicada para la fibrilación auricular no valvular.

El dabigatrán no es efectivo o seguro como la warfarina en los pacientes portadores de válvulas cardíacas mecánicas. La selección de medicamentos anticoagulantes es personalizada, acorde a la función hepática y renal, el potencial de interacciones medicamentosas, las preferencias del paciente, el costo, la tolerancia y, entre los pacientes que toman warfarina, el rango terapéutico del RIN.

El momento óptimo para iniciar la anticoagulación oral en el ACV agudo cardioembólico es incierto y tema de ensayos en curso. Sin embargo, probablemente sea entre los 4 y los 14 días después del inicio del ACV, considerando el equilibrio entre el riesgo de ACV recurrente (puntaje CHA2DS2-VASc) y el riesgo de transformación hemorrágica del infartado cerebral (NIHSS del tamaño del infarto).

El riesgo a largo plazo de sangrado por los anticoagulantes es mayor cuanto mayor es el HAS-BLED y el puntaje ABC del sangrado (edad [Age], Biomarcadores, [hemoglobina, CTN-hs, y GDF-15 o cistatina C/CKD-EPI] y los antecedentes Clínicos de sangrado previo)]. En los pacientes anticoagulados con sangrado grave o que necesitan un procedimiento urgente, los efectos anticoagulantes del dabigatrán pueden ser revertidos rápidamente por el idarucizumab.

Los agentes de **reversión** para los inhibidores de Xa en desarrollo incluyen el andexanet α , una variante del factor humano recombinante Xa catalíticamente inactivo, que se une competitivamente a los inhibidores de Xa y, el ciraparantag (aripazina), un antídoto sintético de los inhibidores de la trombina y Xa. Si la anticoagulación para la fibrilación auricular está contraindicada, una opción es el cierre de la orejuela auricular izquierda, porque su eficacia es comparable a la de la warfarina.

En los pacientes con fibrilación auricular, la combinación de clopidogrel y aspirina es menos efectiva que la warfarina pero más efectiva que la aspirina. En estudios de observación de pacientes con ACV criptogénico y foramen oval permeable, el tratamiento antiplaquetario y la anticoagulación se asocian con tasas similares de ACV recurrente.

El dispositivo transcáteter para el cierre del foramen oval permeable brinda una tasa ligeramente reducida de ACV isquémico recurrente en comparación con el tratamiento médico en los pacientes con foramen oval permeable y ACV o AIT, pero aumenta el riesgo de fibrilación de novo. Los ensayos en curso están evaluando la eficacia del tratamiento antiplaquetario comparada con la eficacia del cierre del foramen ovale y los anticoagulantes orales en los pacientes ACV asociado a un foramen oval permeable.

► **Recuperación y rehabilitación**

Los pacientes con ACV agudo necesitan la evaluación de la naturaleza y gravedad de sus déficits neurológicos y el

pronóstico, objetivos y requisitos de rehabilitación para su recuperación. La rehabilitación del ACV es un proceso progresivo, dinámico, orientado a objetivos que permitan que una persona con deficiencia neurológica alcance el máximo de su desarrollo físico, cognoscitivo, emocional, comunicativo, social y nivel funcional.

La rehabilitación física mejora la recuperación funcional después del ACV e incorpora el entrenamiento en tareas funcionales; intervenciones musculoesqueléticas activas y pasivas, neurofisiológicas y cardiopulmonar y el uso de dispositivos y modalidades de asistencia.

La movilización precoz, de alta intensidad y frecuencia, tiene un resultado menos favorable que a los 3 meses después del ACV en comparación con la atención habitual, sobre todo en los pacientes con hemorragia intracerebral, lo que sugiere que la movilización de los pacientes en las primeras 24 horas después del ACV debe ser cautelosa y limitada solo a unas pocas veces, con sesiones de menos de 10 minutos.

La función de la mano y el brazo puede mejorar mediante la terapia de movimientos inducidos por restricción, la práctica de tareas repetitivas frecuentes, la práctica mental, la terapia del espejo, las intervenciones para el deterioro sensorial y la realidad virtual, pero la calidad de la evidencia para apoyo de estas medidas es solo moderada y los resultados no son todos favorables.

La terapia del movimiento inducido por restricción implica limitar el brazo no parético (por ej., el uso de un guante en la mano no parético) y el entrenamiento graduado del brazo parético. La rehabilitación asistida por robot, las tareas orientadas y los dispositivos de entrenamiento del brazo podrían mejorar la fuerza muscular y la función del brazo parético, pero la calidad de la evidencia es baja.

El entrenamiento de la aptitud cardiorrespiratoria que implica caminar mejora el equilibrio y la velocidad y capacidad de la marcha, pero su efecto sobre la muerte y la dependencia es incierto. El entrenamiento en la rueda de ardilla, con o sin apoyo de peso corporal utilizando un arnés, podría mejorar la velocidad y resistencia de la marcha en los pacientes que son capaces de caminar luego del ACV. Para los pacientes que no pueden caminar en forma independiente, la rehabilitación de la marcha asistida por robot en combinación con la fisioterapia podría aumentar las probabilidades de caminar en forma independiente. La estimulación auditiva rítmica (musicoterapia) también podría ayudar a mejorar los parámetros de la marcha en los pacientes con ACV.

La inyección intramuscular de toxina botulínica tipo A es segura y reduce el tono muscular local y el dolor provocado por la espasticidad, durante un máximo de 3 meses después del ACV. Sin embargo, no se sabe si mejora la capacidad de las extremidades superiores o si es un tratamiento rentable. La electroestimulación neuromuscular también reduce la espasticidad y mejora el rango de movimiento después del ACV.

La terapia del habla y el lenguaje en la afasia post ACV mejora la comunicación funcional en comparación con ninguna terapia del habla y el lenguaje, no así cuando se compara con el apoyo social y la estimulación. La estimulación transcraneana con corriente directa no parece mejorar la comunicación funcional post ACV, el deterioro del lenguaje o la cognición. La rehabilitación cognitiva no tiene una eficacia probada para reducir los déficits de atención, la disfunción ejecutiva o la desorientación espacial. Hay pocas pruebas para la eficacia de cualquier intervención para tratar o prevenir la fatiga después de ACV.

Los ensayos pequeños sugieren que los fármacos neurotróficos como la cerebrolisina y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina podrían mejorar la recuperación neurológica de un ACV, pero los resultados no son concluyentes y están sujetos a evaluación en ensayos en curso. La evidencia preliminar apoya la viabilidad, tolerancia y seguridad del trasplante intravenoso de células mononucleares de médula ósea autóloga en los pacientes con ACV subagudo (7-30 días) y el trasplante intracerebral estereotáctico de células madre neuronales humanas para los pacientes con enfermedades crónicas (6-60 meses).

La terapia con células madre tiene como objetivo proteger al cerebro con isquemia subaguda y al tejido circundante, suprimiendo la inflamación y la apoptosis, y reparando y regenerando al cerebro crónicamente dañado, mediante la estimulación de la secreción del factor de crecimiento, el reemplazo celular y la formación de biopuentes.

Los servicios de apoyo post alta hospitalaria precoz, adecuadamente provistos de recursos y un equipo coordinado, pueden reducir la duración de la estancia hospitalaria, la internación en instituciones de atención y la dependencia prolongada en las personas de edad avanzada con discapacidad leve a moderada. Los pacientes con ACV discapacitante leve a moderado sin afectación importante del estado de ánimo o el estado subjetivo de la salud, en los pacientes o sus cuidadores. Los sobrevivientes del ACV y sus prestadores deben ser alentados a comunicarse con la organización local para el apoyo del ACV. El apoyo y asesoramiento de las organizaciones y de otros pacientes con ACV y sus familias pueden reducir el aislamiento social y la depresión y mejorar la calidad de vida.

► Intervenciones bajo investigación y conductas futuras

Son varias las intervenciones prometedoras que están sometidas a evaluación. El manejo inicial del ACV agudo se está extendiendo desde los departamentos hospitalarios de emergencia a las ambulancias, donde existen oportunidades para intervenir en la primera hora del llamado. Las intervenciones en la ambulancia que están en etapa de evaluación

son las herramientas de evaluación del ACV para que los paramédicos puedan identificar confiablemente a los pacientes con oclusión de grandes arterias, contando con imágenes cerebrales móviles realizadas en la ambulancia y análisis de laboratorio en el punto de atención. Esto permitiría distinguir el ACV hemorrágico del isquémico, la comunicación mediante telemedicina con el servicio de urgencias o el equipo de ictus, el uso algoritmos para la atención del ictus, la alteración de la posición del cabezal para optimizar la perfusión cerebral, la disminución de la presión arterial para evitar la expansión del hematoma, el descenso de la temperatura corporal para proteger el tejido cerebral isquémico, a partir de fármacos neuroprotector y antiinflamatorios y, comenzar el tratamiento trombolítico o hemostático intravenoso, según corresponda.

Actualmente se están investigando estrategias para mejorar la seguridad de la trombólisis (por ej., reducción de la presión arterial y uso de antidotos específicos para los pacientes que toman anticoagulantes orales directos) y la eficacia de la trombólisis (por ej., mediante la combinación de trombólisis con terapias neuroprotectoras y antiinflamatorias como el ácido úrico, los factores minociclina, el fingolimod, el natalizumab, los factores de crecimiento y la hipotermia), con el fin de identificar los fármacos trombolíticos más efectivos (por ej., tenecteplasa) y, para determinar la imagen cerebral y el umbral de las medidas de volumen del infarto nuclear y la alteración de la zona de penumbra (relación de tejido isquémico en riesgo de infarto nuclear) que podrían optimizar la selección de los pacientes y ampliar la ventana de tiempo para la terapia de reperfusión efectiva.

Hasta el momento, la evidencia base para la trombectomía mecánica efectiva ha derivado de la experiencia de los centros integrales de ACV; por lo tanto, se han previsto estudios de registro en los centros con menos experiencia para verificar la generalización y la validez externa. El efecto de la trombectomía endovascular también espera los resultados de la investigación en los pacientes con ACV isquémico leve (por ej., puntaje NIHSS <10), oclusión de la arteria basilar u oclusiones distales en el segmento M2 de la arteria cerebral media, al igual que del tratamiento óptimo para los pacientes con oclusión concomitante (tándem) de la arteria carótida interna extracraneana.

También hay dudas acerca de si la trombectomía se debe hacer directamente y si la suspensión de la alteplasa (en lo pacientes que la están recibiendo) en los pacientes con oclusión de las arterias grandes mejorará la seguridad y la eficacia, en comparación con el enfoque actual de alteplasa y terapia endovascular combinada. Se están haciendo esfuerzos para mejorar los aspectos tecnológicos de la trombectomía mecánica con el fin de reducir aún más la duración del procedimiento, aumentar la tasa de reperfusión completa y minimizar el daño.

Los estudios en curso sobre ACV hemorrágico agudo prometen proporcionar evidencia de la eficacia clínica de bajar la presión arterial antes de llegar al hospital, del tratamiento neuroprotector y antiinflamatorio (por ej., fingolimod), las terapias hemostáticas inespecíficas y antifibrinolíticas, los antidotos específicos para los anticoagulantes orales y la cirugía mínimamente invasiva mediante la trepanación combinada con las trombólisis local.

Se están realizando ensayos para prevenir el ACV isquémico aterotrombótico recurrente o evaluar los beneficios de agregar a la aspirina clopidogrel, cilostazol, un potente antagonista selectivo del receptor 4 (PAR4) activado por la proteasa, ticagrelor, rivaroxabán o clopidogrel combinado con dipiridamol. Se esperan los resultados de ensayos realizados en pacientes con ACV isquémico, de fármacos que inactivan la convertasa subtilisina proproteína /Kexin tipo 9 (PCSK9) mediante anticuerpos monoclonales humanizados anti-PCSK9 y menores concentraciones de colesterol LDL por lo menos al 50%. La enfermedad cerebral de pequeños vasos podría prevenirse mediante intervenciones dirigidas al endotelio microvascular del cerebro y la barrera hematoencefálica, la función microvascular y la neuroinflamación.

Para prevenir el ACV embólico de origen incierto, 3 ensayos están evaluando el efecto de los anticoagulantes orales directos, rivaroxabán, dabigatrán y apixabán, en comparación con la aspirina. Se está investigando la prevención de eventos isquémicos después de la hemorragia intracerebral y la seguridad y eficacia de iniciar o reanudar el tratamiento antitrombótico. Otras estrategias nuevas posibles para la prevención del ictus que están en estudio son el acondicionamiento isquémico y el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño con presión continua positiva de las vías respiratorias.

Se necesitan ensayos aleatorizados y controlados de alta calidad para establecer los beneficios observados de la terapia del movimiento inducido por restricción, la práctica mental, la terapia del espejo, la realidad virtual y los juegos de vídeo interactivos y, la práctica intensa de tareas repetitivas. También se necesitan ensayos para proporcionar estimaciones más fiables de los efectos de la magnetoestimulación transcraneana repetitiva, la estimulación transcraneana de corriente directa, la acupuntura, la estimulación del nervio vago junto con la rehabilitación del miembro superior, la terapia intensiva de la afasia, con terapia manual, musicoterapia, intervenciones sensoriales, intervenciones farmacológicas para la recuperación del deterioro (por ej., con cerebrolisina y fluoxetina y la inyección intraestriado de células madre neurales humanas alogénicas).

Debido a que la mayoría de los ACV ocurre en zonas geográficas con poco acceso a la asistencia médica y pocos recursos para su adecuada atención y rehabilitación, está en curso un ensayo en la India que examina si la rehabilitación domiciliar realizada por un miembro de la familia entrenado es efectiva y asequible para los pacientes con ACV discapacitante reciente, en comparación con el cuidado habitual.

► Conclusión

La última década ha sido testigo de avances extraordinarios en el tratamiento y prevención del ACV. El más emocionante ha sido el tan buen resultado de la trombectomía endovascular para reducir la muerte y la dependencia en 1 cada 5,5 pacientes con ACV isquémico agudo. Este avance refleja un compromiso dedicado a integrar armónicamente los eficientes sistemas multidisciplinarios de expertos en atención del ictus con los avances en imágenes cerebrales y en la tecnología del stent de recuperación. Los hallazgos actuales presentan desafíos en la implementación de redes de ACV. También son beneficiosas las tasas más bajas de ACV recurrente que se han observado en la última década.

La magnitud y naturaleza de los beneficios tempranos de la administración de aspirina inmediatamente después del AIT y el ACV isquémico son ahora reconocidas. La reducción intensiva y sostenida de la presión arterial y el colesterol, y la revascularización carotídea de pacientes seleccionados que sufren la estenosis carotídea sintomática se asocia con tasas <1% por año de ACV recurrente post-procedimiento ipsilateral a los 5 años después de la endarterectomía carotídea o la colocación de stent; varias veces más bajas que las tasas de pacientes similares tratados médicamente hace 25 años. La evidencia reciente indica que el tratamiento de la resistencia a la insulina también evita los eventos vasculares recurrentes.

El advenimiento de los anticoagulantes orales directos ha aumentado el uso de la trombopprofilaxis anticoagulante efectiva en pacientes con fibrilación auricular y alto riesgo de recurrencia del ACV cardioembólico. Sin embargo, a pesar de estos avances, la carga global de ACV sigue siendo considerable y está aumentando a medida que la población envejece. No hay ningún país en el cual el número de personas afectadas por un ACV haya disminuido en las últimas dos décadas.

La carga de ACV también está aumentando entre los adultos jóvenes y es mayor en los países en desarrollo. Se requiere mayor comprensión y compromiso en relación con las tendencias de la carga de ACV y un acceso asequible a la atención del ictus en los países y regiones de diferentes niveles de ingresos, para hacer frente al aumento de la carga mundial de ACV.

Traducción y resumen objetivo: Dra. Marta Papponetti

Referencias bibliográficas

Referencias

- 1 Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; **383**: 245–54.
- 2 Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al, for the Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010), for the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health* 2013; **1**: e259–81.
- 3 Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; **44**: 2064–89.
- 4 Hankey GJ, Blacker DJ. Is it a stroke? *BMJ* 2015; **350**: h56.
- 5 Whiteley WN, Wardlaw JM, Dennis MS, Sandercock PA. Clinical scores for the identification of stroke and transient ischaemic attack in the emergency department: a cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 1006–10.
- 6 Brunser AM, Hoppe A, Illanes S, et al. Accuracy of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of stroke in patients with suspected cerebral infarct. *Stroke* 2013; **44**: 1169–71.
- 7 Brazzelli M, Chappell FM, Miranda H, et al. Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischemic attack. *Ann Neurol* 2014; **75**: 67–76.
- 8 Gibson LM, Whiteley W. The differential diagnosis of suspected stroke: a systematic review. *J R Coll Physicians Edinb* 2013; **43**: 114–48.
- 9 Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; **337**: 1521–26.
- 10 Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; **24**: 35–41.
- 11 Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013; **36**: 1–5.
- 12 Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 2007; **38**:

- 13 Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al, and the Cryptogenic Stroke/ESUS International Working group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; **13**: 429–38.
- 14 Rannikmae L, Woodfield R, Anderson CS, et al. Reliability of intracerebral haemorrhage classification systems: a systematic review. *Int J Stroke* 2016; **11**: 626–36.
- 15 Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; **387**: 435–43.
- 16 Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; published online Sept 8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5).
- 17 Raman G, Moorthy D, Hadar N, et al. Management strategies for asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; **158**: 676–85.
- 18 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; **146**: 857–67.
- 19 Mons U, Muezzinler A, Gellert C, et al, for the CHANCES Consortium. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ* 2015; **350**: h1551.
- 20 Zhang C, Qin YY, Chen Q, et al. Alcohol intake and risk of stroke: a dose response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol* 2014; **174**: 669–77.
- 21 Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al, for the IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; **374**: 1321–31.
- 22 Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. *Lancet* 2014; **383**: 1973–80.
- 23 O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al, for the INTERSTROKE investigators. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016; **388**: 761–75.
- 24 Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, for the Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 913–24.
- 25 NINDS Stroke Genetics Network (SiGN) and International Stroke Genetics Consortium. Loci associated with ischaemic stroke and its subtypes (SiGN): a genome-wide association study. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 174–84.
- 26 Neurology Working Group of the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium; Stroke Genetics Network (SiGN); International Stroke Genetics Consortium (ISGC). Identification of additional risk loci for stroke and small vessel disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 695–707.
- 27 Guiraud V, Amor MB, Mas JL, Touze E. Triggers of ischemic stroke: A systematic review. *Stroke* 2010; **41**: 2669–77.
- 28 Luengo-Fernandez R, Paul NL, Gray AM, et al, for the Oxford Vascular Study. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study. *Stroke* 2013; **44**: 2854–61.
- 29 Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; **85**: 660–67.
- 30 Ayis SA, Coker B, Rudd AG, Dennis MS, Wolfe CD. Predicting independent survival after stroke: a European study for the development and validation of standardised stroke scales and prediction models of outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 288–96.
- 31 Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM, for the Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004; **328**: 326.
- 32 Kiyohara T, Kamouchi M, Kumai Y, et al, for the Fukuoka Stroke Registry Investigators. ABCD3 and ABCD3-I scores are superior to ABCD2 score in the prediction of short- and long-term risks of stroke after transient ischemic attack. *Stroke* 2014; **45**: 418–25.
- 33 Arsava EM, Kim G-M, Oiverira-Filho J, et al. Prediction of Early Recurrence after Acute Ischemic Stroke. *JAMA Neurol* 2016; **73**: 396–401.
- 34 Wardlaw JM, Brazzelli M, Chappell FM, et al. ABCD2 score and secondary stroke prevention: meta-analysis and effect per 1000 patients triaged. *Neurology* 2015; **85**: 373–80.
- 35 Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al, for the Early use of Existing Preventive Strategies for Stroke (EXPRESS) study. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007; **370**: 1432–42.
- 36 Amarencu P, Lavalley PC, Labreuche J, et al, for the TIAregistry.org Investigators. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *N Engl J Med* 2016; **374**: 1533–42.
- 37 Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2011; **42**: 1489–94.

- 38 Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, et al, for the ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; **37**: 1582–90.
- 39 Biffi A, Anderson CD, Battey TW, et al. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; **314**: 904–12.
- 40 Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al, for the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; **384**: 1929–35.
- 41 Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2015; **314**: 1832–43.
- 42 Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al, for the HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; **387**: 1723–31.
- 43 Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **3**: CD000029.
- 44 Yang MH, Lin HY, Fu J, Roodrajeetsing G, Shi SL, Xiao SW. Decompressive hemicraniectomy in patients with malignant middle cerebral artery infarction: A systematic review and meta-analysis. *Surgeon* 2015; **13**: 230–40.
- 45 Tsvigoulis G, Katsanos AH, Butcher KS, et al. Intensive blood pressure reduction in acute intracerebral hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2014; **83**: 1523–29.
- 46 Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, et al, and the ATACH-2 Trial Investigators and the Neurological Emergency Treatment Trials Network. Intensive blood-pressure lowering in patients with acute cerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2016 June 8. DOI:10.1056/NEJMoa1603460.
- 47 Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 2013; **382**: 397–408.
- 48 Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **9**: CD000197.
- 49 Strbian D, Michel P, Seiffge DJ, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: comparison of prediction scores. *Stroke* 2014; **45**: 752–58.
- 50 Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al, for the ENCHANTED Investigators and Coordinators. Low-Dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2016; **374**: 2313–23.
- 51 Schellinger PD, Alexandrov AV, Barreto AD, for the CLOBUSTER Investigators. Combined lysis of thrombus with ultrasound and systemic tissue plasminogen activator for emergent revascularization in acute ischemic stroke (CLOBUSTER): design and methodology of a multinational phase 3 trial. *Int J Stroke* 2015; **10**: 1141–48.
- 52 Lyden PD, Hemmen TM, Grotta J, Rapp K, Raman R. Endovascular therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ICTuS 2/3 protocol. *Int J Stroke* 2014; **9**: 117–25.
- 53 Albers GW, von Kummer R, Truelsen T, et al, for the DIAS-3 Investigators. Safety and efficacy of desmoteplase given 3–9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (DIAS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 575–84.
- 54 Huang X, MacIsaac R, Thompson JL, et al. Tenecteplase versus alteplase in stroke thrombolysis: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2016; **11**: 534–43.
- 55 Zinkstok SM, Roos YB, for the ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; **380**: 731–37.
- 56 Warach SJ, Luby M, Albers GW, et al, for the Stroke Imaging Research (STIR) and VISTA-Imaging Investigators. Acute stroke imaging research roadmap III imaging selection and outcomes in acute stroke reperfusion clinical trials: consensus recommendations and further research priorities. *Stroke* 2016; **47**: 1389–98.
- 57 Goyal M, Yu AY, Menon BK, et al. Endovascular therapy in acute ischemic stroke: challenges and transition from trials to bedside. *Stroke* 2016; **47**: 548–53.
- 58 Yuan ZH, Jiang JK, Huang WD, Pan J, Zhu JY, Wang JZ. A meta-analysis of the efficacy and safety of recombinant activated factor VII for patients with acute intracerebral hemorrhage without hemophilia. *J Clin Neurosci* 2010; **17**: 685–93.
- 59 Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA, and the PATCH Investigators. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; **387**: 2605–13.
- 60 Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; **313**: 824–36.
- 61 Steiner T, Poli S, Griebel M, et al. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 566–73.
- 62 Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; **373**: 511–20.
- 63 Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; **373**: 2413–24.
- 64 Ansell JE, Bakhrin SH, Lalicich BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 2014; **371**: 2141–42.

- 65 Aronis KN, Hylek EM. Who, when, and how to reverse non-vitamin K oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2016; **41**: 253–72.
- 66 Gregson BA, Broderick JP, Auer LM, et al. Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2012; **43**: 1496–504.
- 67 Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, et al. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke* 2013; **44**: 627–34.
- 68 Ziai WC, Tuhim S, Lane K, for the CLEAR III Investigators. A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III study of Clot Lysis Evaluation of Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage (CLEAR III). *Int J Stroke* 2014; **9**: 536–42.
- 69 Bray BD, Ayis S, Campbell J, et al. Associations between the organisation of stroke services, process of care, and mortality in England: prospective cohort study. *BMJ* 2013; **346**: f2827.
- 70 Langhorne P, de Villiers L, Pandian JD. Applicability of stroke-unit care to low-income and middle-income countries. *Lancet Neurol* 2012; **11**: 341–48.
- 71 Visvanathan A, Dennis M, Whiteley W. Parenteral fluid regimens for improving functional outcome in people with acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **9**: CD011138.
- 72 Cohen DL, Roffe C, Beavan J, et al. Post-stroke dysphagia: a review and design considerations for future trials. *Int J Stroke* 2016; **11**: 399–411.
- 73 Chamorro A, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol* 2016; **15**: 869–81.
- 74 Bath PM, Krishnan K. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **10**: CD000039.
- 75 Bath PM, Woodhouse L, Scutt P, et al, for the ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **385**: 617–28.
- 76 Bellolio MF, Gilmore RM, Ganti L. Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **1**: CD005346.
- 77 Westendorp WF, Vermeij JD, Zock E, et al, for the PASS investigators. The Preventive Antibiotics in Stroke Study (PASS): a pragmatic randomised open-label masked endpoint clinical trial. *Lancet* 2015; **385**: 1519–26.
- 78 Kalra L, Irshad S, Hodson J, et al, for the STROKE-INF Investigators. Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial. *Lancet* 2015; **386**: 1835–44.
- 79 CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trials Collaboration. Effect of intermittent pneumatic compression on disability, living circumstances, quality of life, and hospital costs after stroke: secondary analyses from CLOTS 3, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2014; **13**: 1186–92.
- 80 Geeganage CM, Sprigg N, Bath MW, Bath PMW. Balance of symptomatic pulmonary embolism and symptomatic intracerebral hemorrhage with low-dose anticoagulation in recent ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; **22**: 1018–27.
- 81 Rothwell PM, Algra A, Chen Z, Diener H-C, Norrving B, Mehta Z. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016; **388**: 365–75.
- 82 Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al, for the SOCRATES Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016; **375**: 35–43.
- 83 Wong KS, Wang Y, Leng X, et al. Early dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: an updated systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2013; **128**: 1656–66.
- 84 Rerkasem K, Rothwell PM. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **4**: CD001081.
- 85 Bonati LH, Lyrer P, Ederle J, Featherstone R, Brown MM. Percutaneous transluminal balloon angioplasty and stenting for carotid artery stenosis. *Cochrane Database of Syst Rev* 2012; **9**: CD000515.
- 86 Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, et al, for the International Carotid Stenting Study investigators. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 2015; **385**: 529–38.
- 87 Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2016; **374**: 1021–31.
- 88 Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al, for the Anti-thrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; **373**: 1849–60.
- 89 Sudlow CL, Mason G, Maurice JB, Wedderburn CJ, Hankey GJ. Thienopyridine derivatives versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; **4**: CD001246.
- 90 Halkes PH, Gray LJ, Bath PM, et al. Dipyridamole plus aspirin versus aspirin alone in secondary prevention after TIA or stroke: a meta-analysis by risk. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**: 1218–23.
- 91 Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, for the PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;

- 92 Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **1**: CD008076.
- 93 Liu L, Wang Z, Gong L, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens Res* 2009; **32**: 1032–40.
- 94 Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 453–63.
- 95 Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **2**: CD000185.
- 96 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; **383**: 955–62.
- 97 Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, et al. Left atrial appendage closure as an alternative to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: a patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2015; **65**: 2614–23.
- 98 Kent DM, Dahabreh JH, Ruthazer R, et al. Device closure of patent foramen ovale after stroke: Pooled analysis from all completed randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2016; **67**: 907–17.
- 99 Wang Y, Zhao X, Lin J, et al for the CHANCE investigators. Loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack. *JAMA* 2016; **316**: 70–78.
- 100 Lee M, Saver JL, Hong KS, Rao NM, Wu YL, Ovbiagele B. Risk-benefit profile of long-term dual- versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; **159**: 463–70.
- 101 Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **3**: CD000024.
- 102 Whiteley WN, Adams HP Jr, Bath PM, et al. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol* 2013; **12**: 539–45.
- 103 Markus HS, Hayter E, Levi C, Feldman A, Venables G, Norris J, for the CADISS trial investigators. Antiplatelet treatment compared with anticoagulation treatment for cervical artery dissection (CADISS): a randomised trial. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 361–67.
- 104 Rothwell PM, Mehta Z, Howard SC, et al. From subgroups to individuals: general principles and the example of carotid endarterectomy. *Lancet* 2005; **365**: 256–65.
- 105 De Rango P, Brown MM, Chaturvedi S, et al. Summary of evidence on early carotid intervention for recently symptomatic stenosis based on meta-analysis of current risks. *Stroke* 2015; **46**: 3423–36.
- 106 Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. and the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014; **383**: 333–41.
- 107 Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, et al, for the VISSIT Trial Investigators. Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis: the VISSIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015; **313**: 1240–48.
- 108 Compter A, van der Worp HB, Schonewille WJ, et al, for the VAST investigators. Stenting versus medical treatment in patients with symptomatic vertebral artery stenosis: a randomised open-label phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 606–14.
- 109 Esposito G, Amin-Hanjani S, Regli L. Role of and indications for bypass surgery after Carotid Occlusion Surgery Study (COSS)? *Stroke* 2016; **47**: 282–90.
- 110 Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, et al. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertension* 2016; **67**: 63–69.
- 111 Webb AJ, Rothwell PM. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke* 2011; **42**: 2860–65.
- 112 Seidu S, Achana FA, Gray LJ, Davies MJ, Khunti K. Effects of glucose-lowering and multifactorial interventions on cardiovascular and mortality outcomes: a meta-analysis of randomized control trials. *Diabet Med* 2016; **33**: 280–89.
- 113 Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 2016; **352**: i1541.
- 114 Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **1**: CD006612.
- 115 Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **3**: CD002229.
- 116 Lennon O, Galvin R, Smith K, Doody C, Blake C. Lifestyle interventions for secondary disease prevention in stroke and transient ischaemic attack: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2014; **21**: 1026–39.

- 117 Lawrence M, Pringle J, Kerr S, Booth J, Govan L, Roberts NJ. Multimodal secondary prevention behavioral interventions for TIA and stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; **10**: e0120902.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, for the RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; **369**: 1206–14.
- 119 Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF Study. *Stroke* 2015; **46**: 2175–82.
- 120 Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, et al, for the ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016; **387**: 2302–11.
- 121 Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Anticoagulant vs. antiplatelet therapy in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an individual participant data meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; **36**: 2381–89.
- 122 Hebert D, Lindsay MP, McIntyre A, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Stroke rehabilitation practice guidelines, update 2015. *Int J Stroke* 2016; **11**: 459–84.
- 123 Pollock A, Baer G, Campbell P, et al. Physical rehabilitation approaches for the recovery of function and mobility following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **4**: CD001920.
- 124 Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RI, et al, for the AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilization within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **386**: 46–55.
- 125 Pollock A, Farmer SE, Brady MC, et al. Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **11**: CD010820.
- 126 Winstein CJ, Wolf SL, Dromerick AW. Effect of a task-orientated rehabilitation program on upper extremity recovery following motor stroke. The ICARE randomised clinical trial. *JAMA* 2016; **315**: 571–81.
- 127 Mehrholz J, Pohl M, Platz T, Kugler J, Elsner B. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **11**: CD006876.
- 128 Saunders DH, Sanderson M, Brazzelli M, Greig CA, Mead GE. Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **10**: CD003316.
- 129 Mehrholz J, Pohl M, Elsner B. Treadmill training and body weight support for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **1**: CD002840.
- 130 Bradt J, Magee WL, Dileo C, Wheeler BL, McGilloway E. Music therapy for acquired brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **7**: CD006787.
- 131 Gracies JM, Brashear A, Jech R, et al, for the International AbobotulinumtoxinA Adult Upper Limb Spasticity Study Group. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 992–1001.
- 132 Stein C, Fritsch CG, Robinson C, Sbruzzi G, Plentz RD. Effects of Electrical Stimulation in Spastic Muscles After Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke* 2015; **46**: 2197–205.
- 133 Brady MC, Kelly H, Godwin J, Enderby P, Campbell P. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **6**: CD000425.
- 134 Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in patients with aphasia after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **5**: CD009760.
- 135 Loetscher T, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **5**: CD002842.
- 136 Chung CS, Pollock A, Campbell T, Durward BR, Hagen S. Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in adults with stroke or other adult non-progressive acquired brain damage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **4**: CD008391.
- 137 Bowen A, Hazelton C, Pollock A, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **7**: CD003586.
- 138 Wu S, Kutlubaev MA, Chun HY, et al. Interventions for post-stroke fatigue. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **7**: CD007030.
- 139 Mead GE, Hsieh CF, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **11**: CD009286.
- 140 Prasad K, Sharma A, Garg A, et al, for the InveST Study Group. Intravenous autologous bone marrow mononuclear stem cell therapy for ischemic stroke: a multicentric, randomized trial. *Stroke* 2014; **45**: 3618–24.
- 141 Kalladka D, Sinden J, Pollock K, et al. Human neural stem cells in patients with chronic ischaemic stroke (PISCES): a phase 1, first-in-man study. *Lancet* 2016; **388**: 787–96.
- 142 Fearon P, Langhorne P, for the Early Supported Discharge Trialists. Services for reducing duration of hospital care for acute stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **9**: CD000443.